

TC
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

SPİNAL KORD İSKEMİ REPERFÜZYON YARALANMASI ÜZERİNE BİR RAT
MODELİNDE METOPROLOL'UN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Sabahattin HIZIROĞLU

Uzmanlık Tezi

Trabzon-2018

TC
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

SPİNAL KORD İSKEMİ REPERFÜZYON YARALANMASI ÜZERİNE BİR RAT
MODELİNDE METOPROLOL'UN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sabahattin HIZIROĞLU

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Uğur YAZAR

Trabzon-2018

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun şekilde yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma çalışmam olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların liste halinde yer aldığını, tezin çalışması ve yazımı aşamalarında patent ve de telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

../../2018

Dr. Sabahattin HIZIROĞLU

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana verdikleri desteklerinden ötürü Prof. Dr. Süleyman BAYKAL, Prof. Dr. Kayhan KUZEYLİ, Prof. Dr. Haydar USUL, Prof. Dr. Ertuğrul ÇAKIR, Doç. Dr. Erhan ARSLAN, Dr. Öğr. Üyesi Uğur YAZAR ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza GÜVERCİN hocalarıma, deney aşamasında vermiş olduğu destekten ötürü Uz. Dr. Mehmet Selim GEL, Araş. Gör. Dr. Mehmet Aktoklu ve diğer değerli mesai arkadaşlarıma, dua ve emeklerini üzerimden hiç eksik etmeyen babam (Halil HIZIROĞLU), annem (Münevver HIZIROĞLU) ve kardeşlerime, beni sabırla yetiştiren ilkokul öğretmenim ve aynı zamanda teyzem olan Kadriye SEZGİN'e destek ve sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Sabahattin HIZIROĞLU

İÇİNDEKİLER

BEYAN	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
RESİMLER DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1. Omurilik Travmasının Tarihçesi.....	4
1.2. Omurilik Embriyolojisi.....	5
1.3. Omurilik Anatomisi	6
1.3.1. Makroskopik Anatomik Görüntü	6
1.3.2. Meninksler	8
1.3.3. Spinal Sinirler	8
1.3.4. Omuriliğin İçyapısı	9
1.3.5. Omuriliğin Vasküler Yapısı	10
1.4. Medulla Spinalis Yaralanmasının Patolojisi ve Fiziopatolojisi	12
1.4.1. Patoloji	12
1.4.2. Medulla Spinalis Yaralanmaları.....	13
1.4.3. Patofizyoloji	14
1.4.4. Fiziopatolojik Sonuç	18
1.5. Deneysel Spinal Travma Modelleri	18

1.6. Akut Omurilik Hasarının Tedavisi	19
1.7. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri	24
1.7.1. Beta Bloker Tipleri :	25
1.7.2. Metoprolol.....	25
2. MATERYAL ve METOD	27
2.1. Cerrahi Prosedur ve Deney Grupları	27
2.2. Motor Yanıtların Değerlendirilmesi	31
2.3. Histopatolojik değerlendirme	31
2.4. Doku Malondialdehit (MAD) Düzeyinin Belirlenmesi	32
2.5. Doku MAD Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	32
2.6. Örneklerin Hazırlanışı.....	33
2.7. Doku MAD Ölçümü:	33
2.8. İstatistiksel çalışmalar:	34
3. BULGULAR	35
3.1. Genel.....	35
3.2. Motor yanıt sonuçları.....	35
3.3. Histopatolojik Bulgular.....	36
3.4. İstatistiksel Çalışmalar	38
3.4.1. Doku MAD değerleri	38
3.4.2. Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi	40
4. TARTIŞMA.....	41
5. SONUÇ	44
6. KAYNAKLAR.....	45

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 1.	Tarlov skalası	31
Tablo 2.	Tarlov motor muayene skorlarının dağılımı	33
Tablo 3.	Tarlov motor muayene skorlarının istatistiksel karşılaştırılması	36
Tablo 4.	Deney gruplarının MAD seviyeleri	38
Tablo 5 :	Deney gruplarının MAD seviyelerinin grafiksel göstergesi	39
Tablo 6.	Grupların MAD sonuçlarının karşılaştırılması	39
Tablo 7:	Grupların patolojik açıdan ortalamalarının karşılaştırması	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1:	Medulla spinalis embriyolojisi (16).....	5
Şekil 2:	Medulla spinalisin enine kesit görünümü (17).....	6
Şekil 3:	Spinal Kord-vertebra ilişkisi (17, 18).....	7
Şekil 4:	Piamater, ligamentum dentikulatum araknoid zar ve dura, subaraknoid mesafe, piamater ve dorsal köklerin kordtan çıkışı (18).....	8
Şekil 5:	Medulla spinalisteki fissür ve sulkuslar(18).....	10
Şekil 6:	Medulla spinalisi besleyen arterler(18).....	10
Şekil 7:	Medulla spinalisin arteriyel ve venöz dolaşımı (18).....	11
Şekil 8:	Akut spinal kord yaralanmasının inflamatuvar mekanizması.....	17
Şekil 9:	Metoprolol.....	27
Şekil 10:	Ksilazin hidroklorür (Ticari ismi: Rompun ampul %2'lik 25 ml'lik enjeksiyonluk çözeltide).....	27
Şekil 11:	Ketamin hidroklorür (Ticari ismi: Alfamine %10'luk enjeksiyonluk çözelti).....	28
Şekil 12:	Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibi.....	28
Şekil 13:	Doku MAD ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	34

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>		<u>Sayfa</u>
Resim 1:	Cilt temizliği yapıp kesi yeri belirlenen Denek	29
Resim 2.	A)Radlara uygulanan laparotomi ve B)abdominal aortun klip kompresyonu.....	29
Resim 3:	Torakolomber laminektomi sonrası omurilik görüntüsü	30
Resim 4:	Cildin ipekle kapatılma görüntüsü	30
Resim 5:	Kontrol grubunun histopatolojik incelemesi (Olympus BX51 x40 çekilmiş görüntü) :Kontrol grubunda HE ile yapılan boyamada normal histolojik görünüm (Sitoplazmasında Nissl cismi bulunduran, belirgin nükleollü, ince kromatinli motor nöronlar)	37
Resim 6:	İskemi grubunun histopatolojisi incelemesi (Olympus BX51 x40 çekilmiş görüntü. İskemi grubunda HE ile yapılan boyamada Belirgin Etkilenme (Sitoplazmik eozinofili, Çekirdekte büzülme ve kaybolma, Nissl Cisim kaybı- Nekrotik nöronlar)	37
Resim 7:	Metoprolol grubunun histopatolojik incelemesi (Olympus BX51 x40 çekilmiş görüntü. İskemi grubunda HE ile yapılan boyamada hafif-orta şiddette ekilenme (Az sayıda kırmızı nöron)	38

ÖZET

Spinal Kord İskemi Reperfüzyon Yaralanması Üzerine Bir Rat Modelinde Metoprolol'un Etkilerinin Araştırılması

Spinal kord yaralanması birçok farklı travmalar sonrası ortaya çıkan ve kişide fiziksel olduğu kadar psiko-sosyal, ekonomik problemlere yol açan karmaşık ve önemli bir durumdur. Bu deneysel çalışma spinal kord iskemisi reperfüzyon yaralanmasında selektif olmayan beta-adrenerjik ve β_1 -reseptör antagonisti metoprolol'un etkinliği malondialdehid (MAD), Tarlov skalası ve histopatolojik kesitlerle değerlendirildi. Ağırlıkları 220 gr - 280 gr. arasında değişen 24 (yirmidört) adet Sprague-Dawley dişi rat deney için kullanıldı ve üç eşit parçaya ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubunda yalnızca laparotomi yapılarak aorta abdominalis ortaya kondu. Kontrol grubu dışındaki gruplara aorta abdominalis 45 dakika klip kompresyonu uygulandı. İskemi grubuna herhangi bir ilaç verilmedi. Metoprolol grubuna intraperitoneal olarak 0.5 mg/kg Metoprolol intraperitoneal yoldan uygulandı. Tüm gruplara 1. ve 24. saatte Tarlov skalasına göre motor muayene yapılarak 24 saat sonra tüm rat modellerinin spinal kordları çıkartıldı. Histopatolojik inceleme ve MAD düzeyi tayini için spinal kord doku örnekleri alındı. Sonuç olarak; Metoprolol'un spinal kord iskemisi-reperfüzyon hasarlanmasını azaltmada veya önlemede istatistiksel olarak yeterli etkinliğe sahip olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Spinal Kord, İskemi, Reperfüzyon, Metoprolol

SUMMARY

Research of the Effects of Metoprolol on Spinal Cord Ischemia Reperfusion Injury in a Rat Model

Spinal cord injury is a complex situation that results from many types of trauma and causes physical problems as well as psychosocial and economic problems. This experimental study is performed to examine the effects of Metoprolol which is non-selective beta-adrenergic and β_1 -receptor antagonist, on the spinal cord ischemia reperfusion injury by evaluating malondialdehyde (MAD), Tarlov scale and histopathological examinations. Thirty two Sprague-Dawley female rats weighting from 220 - 280 gr. were used for the experiment and they were divided into four equally sized groups. In the control group, the aorta abdominalis was shown by only using a laparotomy. All groups excepting the control group were subjected to aorta abdominalis compression clips about 45 minutes. No drugs were applied to the Ischemia group. 0.5 mg/kg Metoprolol intraperitoneally injected. Motor examinations using the Tarlov scale were performed for all groups at 1st hour and 24th hour and then, the spinal cords of the rats were removed. Spinal cord tissue samples were obtained for the histopathological examinations and MAD level determinations. Consequently, it is revealed that Metoprolol on reducing or preventing spinal cord ischemia-reperfusion injury has statistically enough efficiency.

Key words: Spinal Cord, Ischemia, Reperfusion, Metoprolol

GİRİŞ

Akut spinal kord yaralanması dünya çapında ki oranı yaklaşık olarak bir milyonda 20-40'dır. ABD'de 183.000-230.000 kişi omurilik travması ve bunlara bağlı mortalite ve morbiditeye maruz kalmaktadır. Bu sayılara her yıl 10.000 yeni vaka eklenmektedir. Gelişmiş ülkelerde oranlara bakıldığında ise yılda yaklaşık 32.000 vaka görülmektedir ve bu 16 dakikada bir hasta anlamına gelmektedir. Kuzey Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa yaralanmaya maruz kalan vakaların yaş ortalamalarına bakıldığında, 16-30 yaşları en çok görülen yaş aralığıdır. ABD verilerine bakıldığında omurilik yaralanmasında trafik kazası oranlarının % 40 olduğu, 20 düşme ve diğer travmalar, % 5-10 oranında ise spor kazası yaralanmaları şeklinde olduğu görülür. Avrupa'ya bakılırsa spor kazası oranının daha yüksek olduğu görülür. (1,2)

Türkiye'de görülen akut omurilik yaralanmalarıyla ilgili kesin veriler ne yazık ki bulunmamaktadır ancak 1992 yılında yapılan bir çalışmada omurilik yaralanmalarının görülme oranı milyonda 12.7 olduğu gösterilmiştir. Erkek/kadın oranına bakıldığında bu oran 2,5'dir. Yaralanma nedenlerine bakıldığında ilk sırada %48,8 oranla trafik kazalarının olduğu görülmektedir. Omurilik yaralanmalarının sebepleri sıralandığında ilk sırada trafik kazaları bunu takiben, spor yaralanmaları, iş kazaları ve diğer sebepler gelmektedir.(3)

Omurilik yaralanmaları yüksek mortalite ile sonuçlanması ile birlikte hayatta kalan hastalarda ciddi sosyoekonomik problemler ortaya çıkarmaktadır. Bu sebeple yaralanmaların önlenmesi ve yaralanma sonrası spinal kordun tedavi edilmesi ciddi önem arz eden bir konudur. Bu sebeple yaralanmanın önlenmesi, yaralanma etyolojileri ,tedavi ve rehabilitasyon gibi konularda ciddi çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Diğer konuların dışında özellikle kordda travma esnasında ve sonrasında gelişen hasarların anlaşılması, önlenmesi ve tedavi edilmesi konusunda birçok model ve yöntem oluşturulmuştur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki akut yaralanmadan sonra gelişen sekonder yaralanmaların önemli olduğu ve bu sekonder yaralanmaların mekanizmasının çok iyi anlaşılması gerektiği görülmüştür.

Akut spinal kord yaralanmasında nörolojik hasara iki mekanizma sebep olur. İlki primer (mekanik) yaralanmadır. Doku hasarı nedeniyle primer travma nekroza uğramış hücrelerin ölümüyle sonuçlanmaktadır. İkincil travma, birincil yaralanmadan sonra oluşan çeşitli kaskatlar neticesinde belli bir süre sonra başlayan ve ilerleyen hasardır (4, 5).

Sekonder yaralanma çeşitli kaskadlar neticesinde ortaya çıkan , endojen hücre ölümü yollarının aktive olması sonucudur. Sekonder travmanın ortaya çıkmasındaki nedenlerin başında iskemiye sonucu enerji yetersizliği gelir. İskemi, hücrelere yeterli miktarda oksijen ve glukoz temin edilememesi ve sonucunda dolaylıısıyla enerji yetersizliği, buna bağlı ATP depolarında boşalmaya sebep olur. Sonuçta hücreler oksijensiz solunuma başlar. İskemi ve akabinde görülen oksijensiz solunum çok fazla sayıda istenmeyen kaskatın başlamasına imkan sağlar. Spinal şokta, omurilikte damarsal düzeyde otagülasyonun bozulur ve perfüzyon basıncının düşmesiyle dokular ihtiyaç duyulan metabolit ve oksijeni alamaz (4,5). Fehlings ve Tator, travma sonrası iskeminin sekonder travmanın ana nedeni olduğunu ve sekonder yaralanmanın tedavisi mümkün, geri dönüşümlü olan bir patolojik süreç olduğunu savunur. Travma sonrası omurilikte kan akımının artmasını sağlayan;adrenalin, nimodipin ve dopamin kombinasyonu, kan transfüzyonu, dekstran ve nimodipin kombinasyonlarının aksonal fonksiyonlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Yüksek doz steroidler omurilik yaralanması tedavisinde geniş şekilde kullanılmaktadır ama ortaya çıkan sonuçlar pek tatmin edici olmamıştır. (4,5).

Metoprolol kardiyoselektif β_1 -adrenerjik blokaj ajanıdır. Düşük dozlarda , metoprolol, akciğerlerin ve vasküler düz kasın β_2 -adrenerjik reseptörlerine karşı az aktivite gösteren kalp β_1 -adrenerjik reseptörlerini seçici olarak bloke eder . Anjina pectoris, kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü(MI), ve hafif-orta dereceli tansiyon yüksekliği tedavisinde kullanıldığı gibi supraventriküler , taşiaritmilerde ve migren baş ağrısı profilaksisinde de kullanılabilir.(6)

Kalaycioglu vd. (1999) yapmış oldukları çalışmada metoprolol ilacının iskemi-Reperfüzyon bozulmasında/yaralanmasında nasıl bir etki gösterdiğini araştırmışlardır. Beta-blocker'ların anti-islemik ajanlar gibi görev yaparak miyokard hasardan koruyan bir yapısı dikkate alındığında miyokardiyal iyileşmeyi hızlandırdığı söylenebilir.(7)

Tüm bu kısa bilgilerden yola çıkılarak bu çalışmada amacımız rat spinal kord iskemisi reperfüzyon modelinde sistemik olarak verilen metoprolol'un etkisini, fonksiyonel, biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirmek, spinal kord yaralanmasında tedavi edici bir ajan olarak yararlı olup olmadığını gösterebilmektir.



1. GENEL BİLGİLER

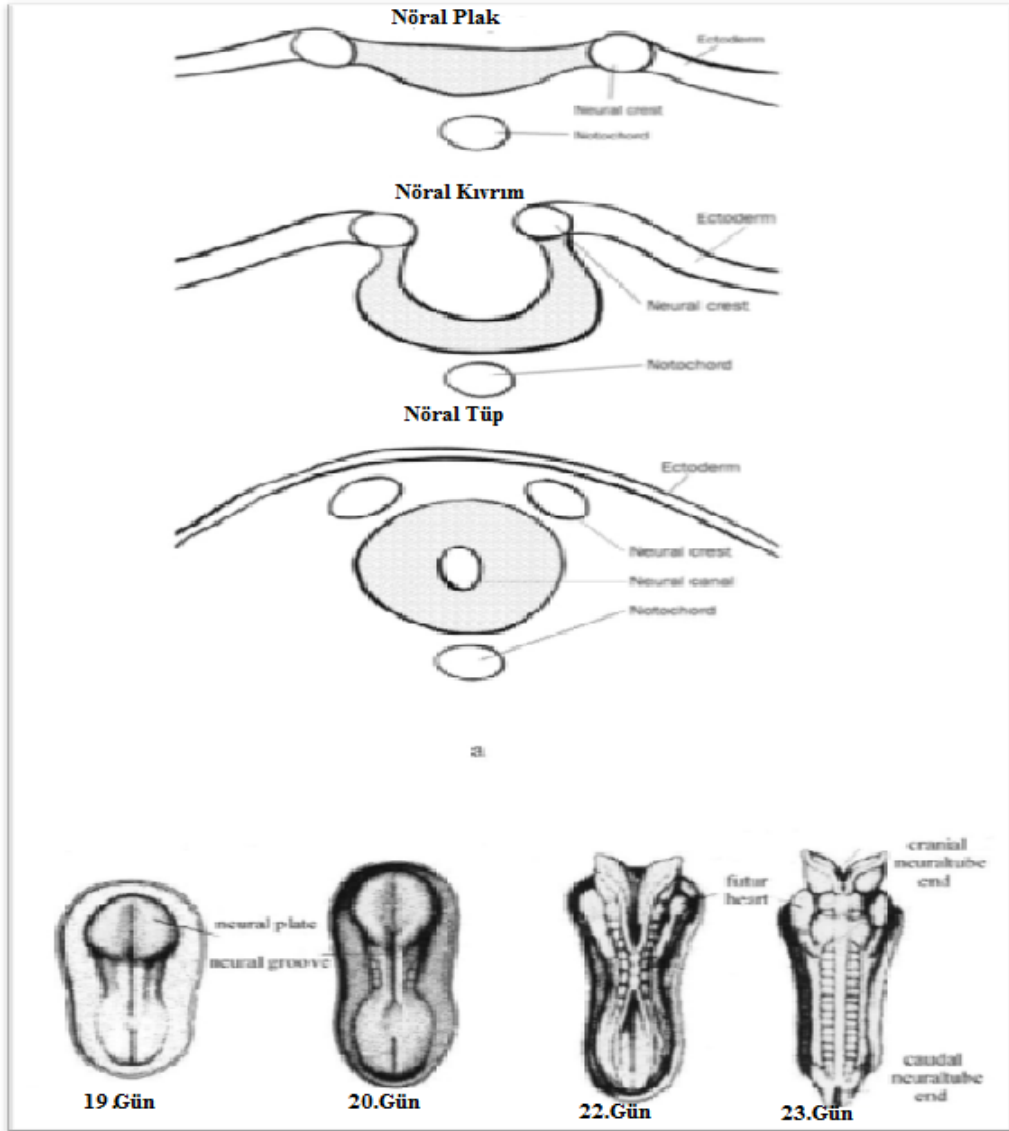
1.1. Omurilik Travmasının Tarihçesi

Omurilik yaralanmalarının medikal tarihçesine bakıldığında ilk kez Eski Mısır'da Edwin Smith Papirüslerinde rastlanmaktadır(8, 9). İmhotep (10), Büyük Piramitlerin yapımı esnasında olan 48 travma hastasının altısında omurilik hasarı olduğunu bildirmiştir. Boyun bölgesine darbe alan 33 kişide üst ve alt extremitelerde kuvvetsizlik , hasar seviyesinin altında duyu kaybı ve idrar kaçırma şikayetlerinin olduğunu yazdığı kaynaklarda belirtmiştir. İmhotep, boyunda meydana gelen omurilik yaralanmalarının tedavisinin mümkün olmadığını söylemiştir. Hipokrat [Milattan Önce (MÖ) 460–377], ‘Hipokrat Tahtası’ni geliştirerek vertebra hasarını düzeltmek ve desteklemeyi hedeflemiştir. Bunun yanında vertebra hasarını düzeltilebilmesi için traksiyon uygulamalarını geliştirmiştir (11).Eşek sütü, bal ve beyaz şarap içeren karışımı destek amacıyla kullanılmasını tavsiye etmiştir. Hipokrat bu vakalarda idrar yanması, kabızlık, cilt sorunları olduğundan bahsetmiştir. Hayvan deneylerinin ise ilk kez Galen [Milattan Sonra (MS) 130–201] tarafından yapıldığı bilinmektedir. Medulla spinalise uzunlamasına yapılan kesinin hasara neden olmadığını fakat horizontal kesinin motor ve duyu hasara sebep olduğunu belirtmiştir. Bundan yaklaşık beşyüzyıl yıl (yarım asır) sonra ilk kez Cerrah Paulus (MS 625–690) medulla spinalisi dekomprese etmek için laminektomi yapılması gerektiğini önermiştir (12). 16. yüzyılda Fransız cerrah Pare, tahtadan oluşan bir sistem icat etmiş ve omurilik kaymalarını düzeltmeyi hedeflemiştir. Bunun omurga ve medulla spinalisi öne itmeyi tavsiye etmiştir.1762’de Louis, lomber vertebra bölgesinde paraplejiye neden olan demir bir parçayı sorunsuz bir şekilde çıkartmayı başarmış ve tamamen düzgün bir tedavi sağladığını bildirmiştir (13). 1890 ile 1897 yılları arasında kord yaralanmalarıyla ilgili deneysel çalışmalar ilk kez Lundberg tarafından meydana getirilmiştir (13). Deneysel yaralanma sonrası oluşan histopatolojik değişiklikler ilk defa tavşan kordu üzerinde Schamus tarafından araştırılmıştır (14). 1906’da Santiago Ramon Cajal, santral kordun yapısını açıklayarak ederek Nobel ödülünü almıştır. 1911’de Reginald Allen kordun üstüne ağır bir nesne düşmesini sağlayarak hasar meydana getirme mekanizmalarını tanımlamıştır. Birinci Dünya Savaşı sırasında servikal kord travmalarında %80 oranında birkaç hafta içinde mortalite ile sonuçlanmaktaydı .1943’de omurilik

yaralanmalı hastalarını rehabilite etmek için Sir Ludwig Guttmann, Ulusal Stoke Mandeville Omurga Merkezi'ni açmıştır. Bu merkezdeki özel programlar sayesinde bu vakalar üzerinde başarı sağlanmıştır. 1978 yılında Tator, kliplene modelini yapmış olup korda bazı sürelerde anevrizma klipleri, klabin kapanma gücü ve klip uygulanma süresi değiştirip istenen boyutta hasar oluşturulmaktadır ve insanlardaki kord yaralanması gibi bir model oluşturulması sağlanmaktadır (15)

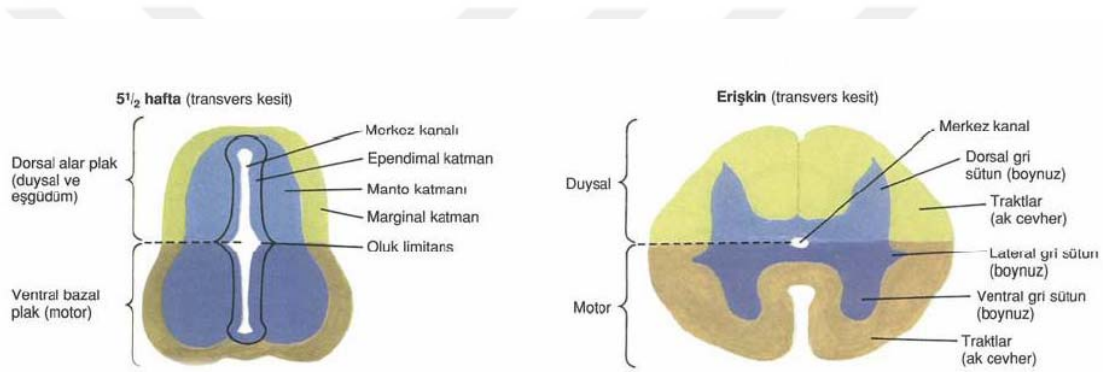
1.2. Omurilik Embriyolojisi

Medulla spinalis embriyolojik dönemin 3. haftasında nöronal sistem ektodermden şekillenir. Notokord ve mezodermin uyarılmasıyla nöral plak meydana gelir. Nöral plaktan da orta hatta üzerinde nöral tüp ve krista nöralis oluşur (16) (Şekil 1).



Şekil 1: Medulla spinalis embriyolojisi (16)

Santral sinir sistemi nöral plağın ve nöral tüpün kranial 2/3'lük bölümünden , medulla spinalis 1/3'lük bölümünden oluşur. Krista nöralis, kranial ve medulla spinalis ile otonom ganglionlara farklılaşır (16). Nöral tüpün katmanları çok katlı silindirik epitelden meydana gelir. Bu epidelden ise ependimal tabaka meydana gelir. Nöral tüp meydana geliş sürecinde sulcus limitans isimli bir oluk meydana gelir. Bu oluk kordu alar plak (alar lamina) denilen dorsal kısma ve bazal plak (bazal lamina) denilen ventral bölüme ayırır. Alar plak ilerleyen zamanlarda kornu posteriodaki gri cevheri oluşturur. Alar plak duysal işlevlere sahip iken, bazal hücreler ise motor fonksiyona sahiptir. Beyaz cevher nöronlarından çıkan akson demetlerden bir takım traktuslar ve funikuluslar meydana gelir (17) (Şekil 2).



Şekil 2: Medulla spinalis'in enine kesit görünümü (17)

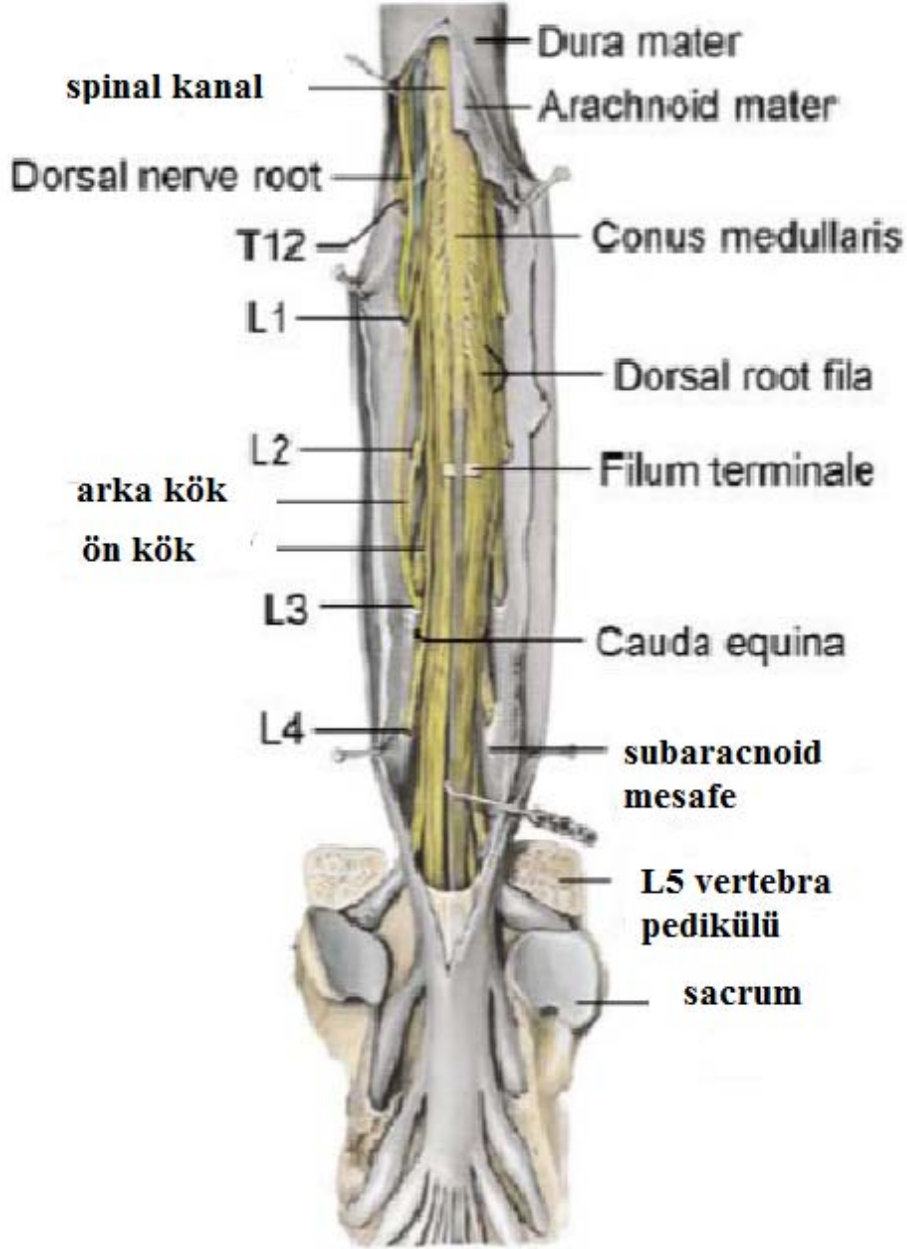
Ganglionlar, duysal nöronların kordun 2 tarafında toplanmasıyla meydana gelir. Bu sırada periferik uzantıları, medulla spinalis'in aynı seviyesine ait motor kök lifleri veya aksonları distale doğru yol alarak bir spinal siniri meydana getirir. (17). Fetal yaşamın 3. ayına kadar kord boyu omurga boyu ile aynıdır. Omurgalar korddan daha hızlıca uzayarak doğum zamanı hemen hemen üçüncü lomber (L3) omurga hizasında biter (17).

1.3. Omurilik Anatomisi

1.3.1. Makroskopik Anatomik Görüntü

Spinal kord bulbusun bir uzantısıdır ve hemen hemen 30 gram ağırlığındadır. Medulla spinalis'in boyu erkeklerde yaklaşık 45 santimetre (cm), kadınlarda ise yaklaşık 42-43 cm'dir. Servikal 1. omurdan başlar ve yaklaşık olarak lomber 1-2 vertebra seviyesine kadar uzanır. Konus medullaris olarak adlandırılan yassılaştırmış bir bölüm ile

sonlanmaktadır. Konus medullaris'ten çıkan lifler filum terminale ile koksikse yapışır. Duramater ikinci sakral (S2) omurgaya seviyesinde kadar devam eder.

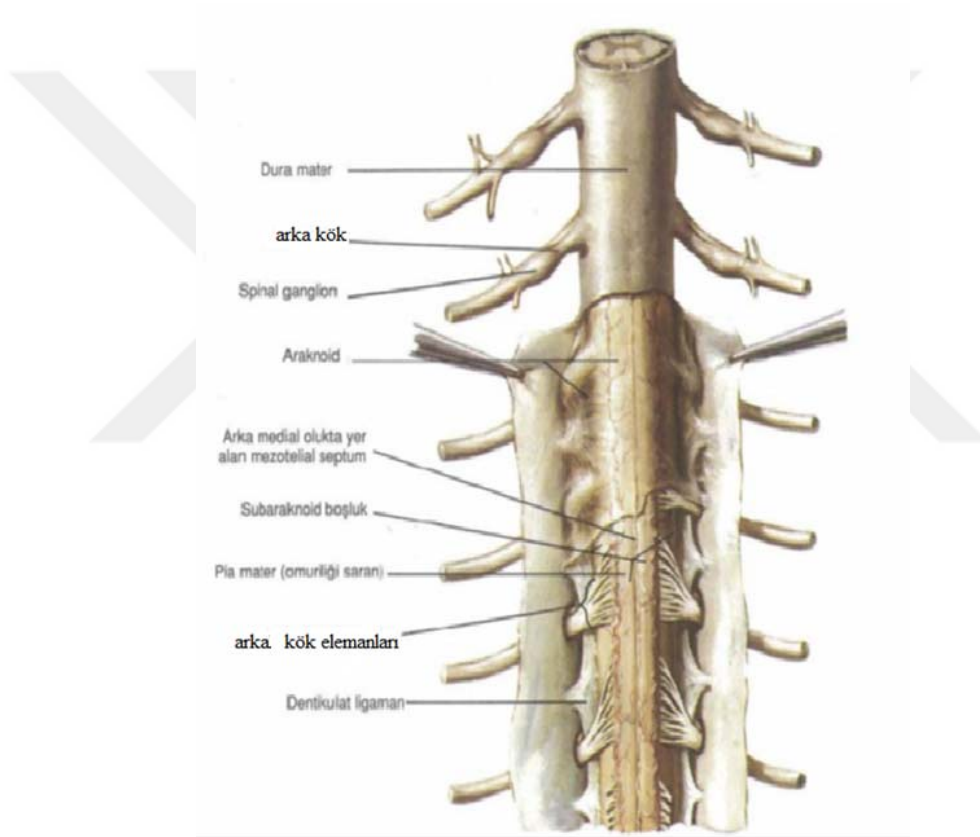


Şekil 3: Spinal Kord-vertebra ilişkisi (17, 18)

Üst ekstremitiyi uyan sinirler dördüncü servikal (C4) ikinci torakal (T2) seviyesine kadar genişleme gösterir, alt ekstremitye ise üçüncü lomberden (L3) üçüncü sakrale (S3) kadar olan bölümlerde genişleme gösterir (18).

1.3.2. Meninksler

Spinal kord etrafı duramater, araknoid ve piamater olarak adlandırılan zarlar ile çevrilidir. En dışta duramater bulunur, dura mater üstünde bir epidural boşluk vardır. Bu epidural boşlukta yağ dokusu ve ven pleksusu mevcuttur. Duramater ile araknoidmater arasındaki boşlukta lenf sıvısı gibi bir sıvı bulunur(18). Spinal araknoid mesafe , incecik bir mesafedir. Subaraknoid mesafede BOS bulunur. Piamater ince bir damarsal bağ dokusudur, kord ve sinir köklerini sıkı bir şekilde sarar. Ligamentum dentikulatum adı verilen 22 adet uzantı ile pia her iki tarafta duramatere yapışmıştır (18) (Şekil 4).



Şekil 4: Piamater, ligamentum dentikulatum araknoid zar ve dura, subaraknoid mesafe, piamater ve dorsal köklerin kordtan çıkışı (18).

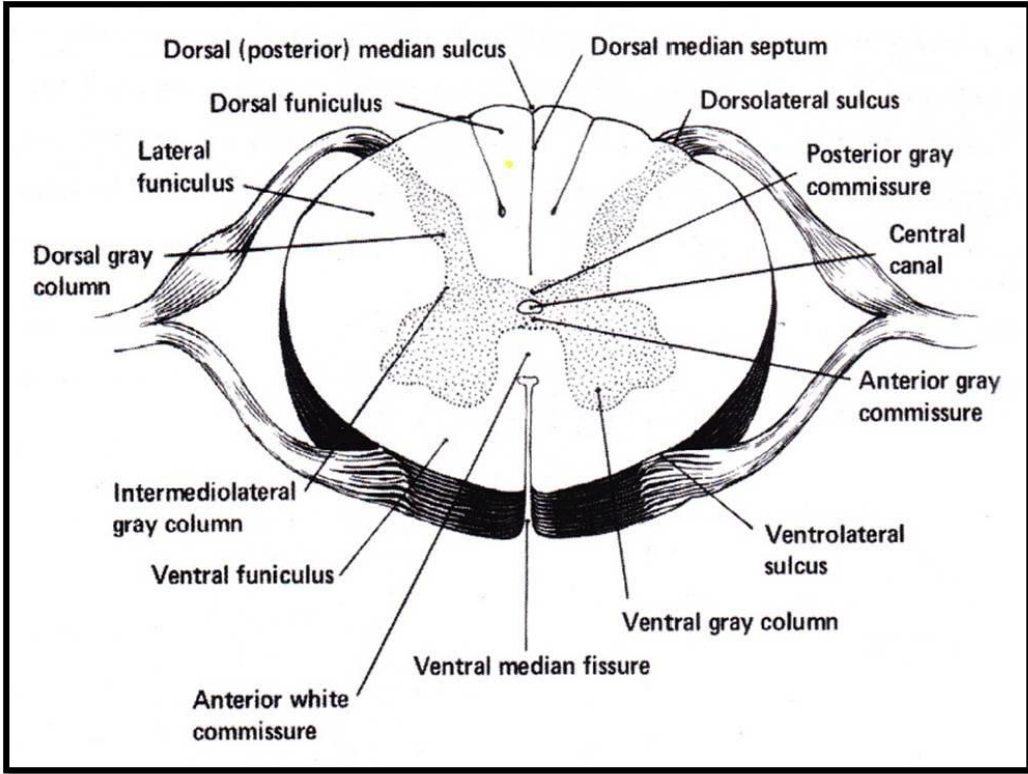
1.3.3. Spinal Sinirler

Sekiz servikal, oniki torasik, beş lomber, beş sakral ve bir koksigeal olmak üzere toplam 31 çift spinal sinir mevcuttur. Her biri ön ve arka sinir köklerinden meydana gelir. Omuriliğin arka ve ön kökleri, sol ve sağda dış yana doğru biraz ilerledikten sonra

birleşirler ve tek bir sinir lifi biçimini alırlar. Arka kökler, ön köklerle birleşmeden önce “Ganglion spinale” denilen bir şişlik yaparlar. . Kordun alt kısmına tutunmuş olan sinir kökleri dışarı çıkış yerlerine kadar kauda ekina olarak aşağı ilerlemektedir (18).

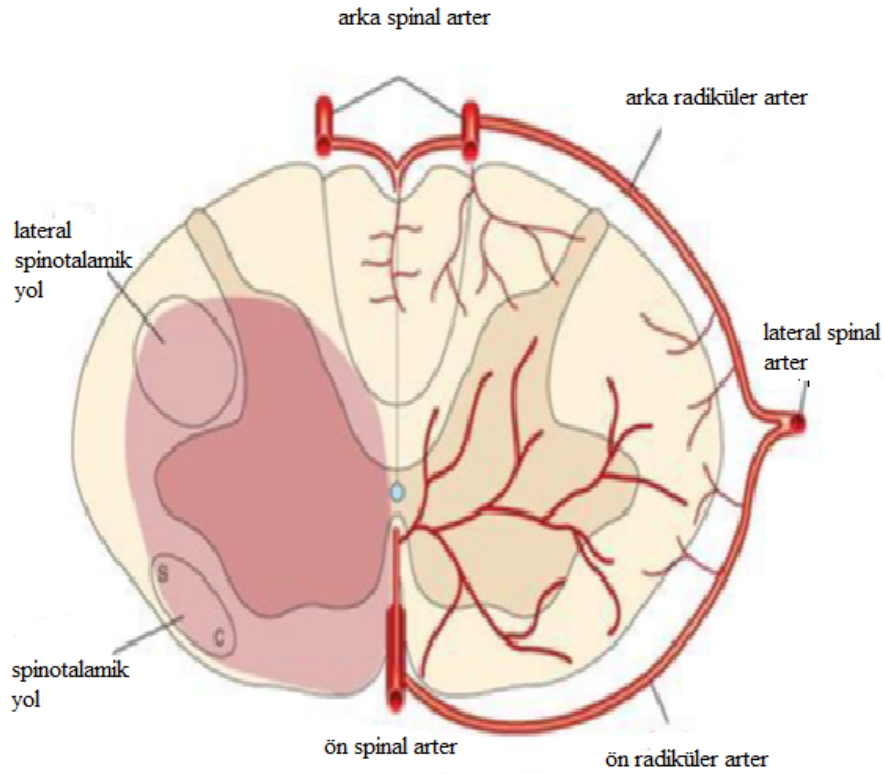
1.3.4. Omuriliğin İçyapısı

Spinal kord dış kısımda beyaz cevher iç kısımda gri cevherden meydana gelmektedir. Spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri gri cevheri meydana getirmektedir (18). Beyaz cevher, uzunlamasına giden lif yollarının aksonlarından oluşmuştur ve sinir lifleri, nöroglia ve vasküler yapılardan oluşturmaktadır. Beyaz ve gri cevher sınırları farklı kord hizasında farklı bir şekilde bulunur. Beyaz cevher servikal bölgede göreceli olarak kalındır ve aşağı inildikçe incelmektedir. Gri cevher ise lomber, servikal bölgelerde en çok gelişir, buralar kol ve bacakların motor ve duysal fonksiyona katılan nöronlardan oluşur. Bazı seviyelerde spinal kord bir takım genişlemeler gösterir, 1.servikal vertebra ile 1.torakal vertebra arasında intumescentia servikalis ve 9. torakal vertebra ile 12.torakal vertebra arasında ise intumescentia lumbosakralistir (18). Spinal kordda enine bir kesit alındığında “H” harfi benzer şeklinde görüntülenir. Kordun arka bölümünde dört sinir hücre bölümü mevcuttur: Ağrı, ısı, dokunma ve proprioseptif duyularını alan çekirdekler bulunur (18). Kanalis sentralis, medulla spinalis boyunca var olup dördüncü ventrikül boşluğunun devamıdır. İçi beyin omurilik sıvısı ile dolu olup ependim adı verilen silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Medulla spinaliste çıkan traktuslar ve inen traktuslar mevcuttur. Çıkan yollar arasında bedeninin alt ve üst bölümlerinden ince, ayırt etmeyi sağlayan sinir liflerini taşıyan fasikulus kuneatus ,fasikulus grasilis bulunmaktadır. Kortikospinal yolak ve rubrospinal yolak olarak inen yollar iki gruba ayrılabilir. Bu grup yollar kordun ekstremitelerin distal adelelerini kontrol eden bölümünü meydana getiririr. Bu traktların hasarı ekstremitelerin ince kademeli kontrolünde kayıp oluşur(18).Yan ve ön retikülospinal traktlar, medial ve yan vestibülospinal yollar, tektospinal yolak ve interstiospinal yollar diğer inen yollaklardır. Bu traktların hasarı şekil ve doğrulabilme bozukluklarına neden olur. Propriospinal traktlar: Dorsolateral fasikulus (Lissauer), fasikulus grasilis veya fasikulus kuneatus içinde çıkan veya inen afferent sinir demetlerinden oluşur. Diğer propriospinal lifler, spinal gri cevherdeki ara sinirlerden köken alırlar. Spinal kordun farklı seviyelerdeki aktiviteyi eş güdümlü şekilde çalıştırılması ve spinal reflekslere aracılık etmesinde rol alır.



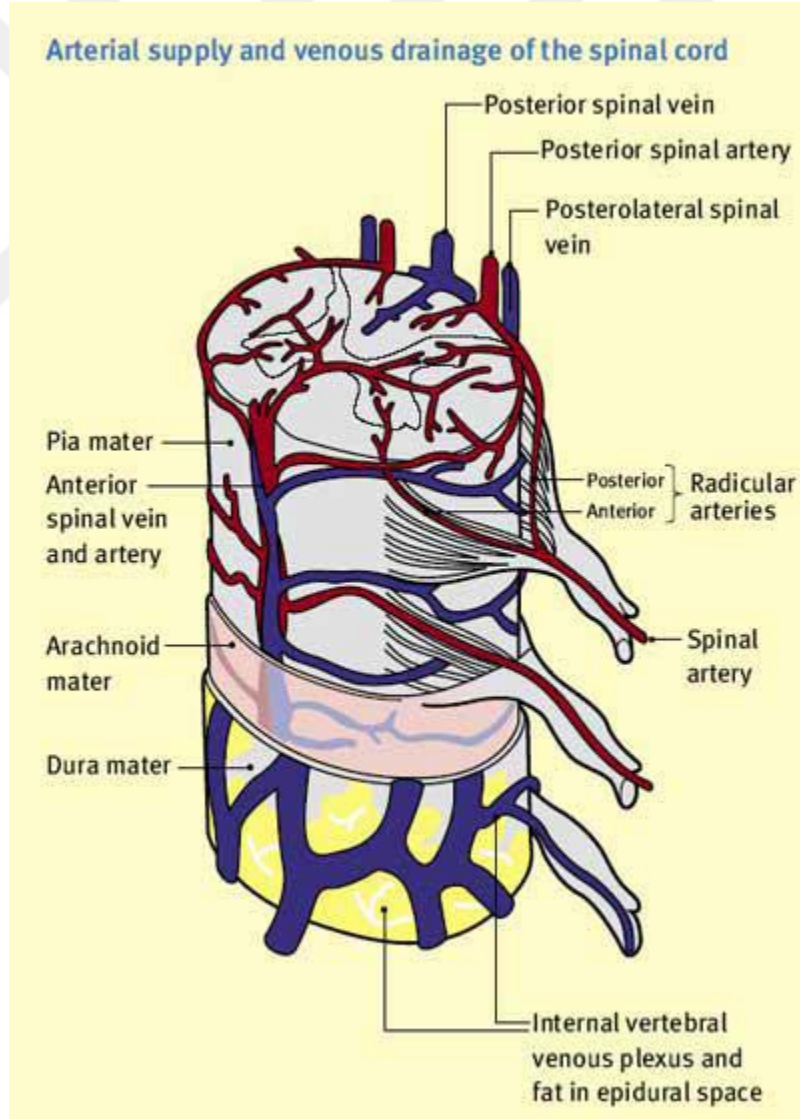
Şekil 5: Medulla spinalisteki fissür ve sulkuslar(18)

1.3.5. Omuriliğin Vasküler Yapısı



Şekil 6: Medulla spinalisi besleyen arterler(18)

Omurilik başlıca her omurga bölümü hizasında komşu arterlerden doğan radiküler arterlerle beslenir. Bazıları duraya ulaşır ve ince meningial dallar verirdikten sonra spinal arterleri meydana getirmek için yukarı çıkar. Bir kısmı ise kaudale doğru ilerler. Bu arterlere radikülomedüller arterler de denir (18). Orta hatta bütün spinal kord boyunca ilerleyen ön spinal arter genellikle her vertebral arterin dördüncü seviyesinden meydana gelen iki ön spinal dalın birleşimi sonucu meydana gelir. Ön spinal arterden spinal kordun 2/3 ne dağılır. Adamkiewicz arteri kordun dorsolumbosakral kısmı (T8'den konuş seviyesine kadar olan) besler ve ana arter beslenmesini %80 oranında sol taraf lomber arterden köken alır (18). Kordun bütün uzunluğu boyunca posterolateral yüzde bulunan arka spinal arterler kordun arka üçte bir bölümüne dağılır. Radiküler arterlerin posterior dalları ile bağlantı kurarlar (18) (Şekil 7).



Şekil 7: Medulla spinalisin arteriyel ve venöz dolaşımı (18)

Medulla spinalis venleri, kendilerine denk olan arterlere benzer ve piamaterde pleksusu meydana getirirler. Venüller, ön ve arka sinir köklerine bitişik uzanır . İki çift önyan, arka yan longitudinal venlere ve iki median longitudinal vene boşalan ön ve arka merkezi vene açılır. Üstte foramen magnum aracılığı ile medulla oblongatayı ve serebellumun alt yüzünü boşaltan venlerle bağlantı durumundadır. Sinir kökleri ve radiküler arterlere eşlik eden ön ve arka radiküler venler intervertebral venleri oluşturmak üzere arka ve ön iç vertebral pleksuslardan gelen dallarla birleşir (18).

1.4. Medulla Spinalis Yaralanmasının Patolojisi ve Fizyopatolojisi

Medulla spinalis yaralanmaları sonucu oluşan kord hasarı, önemli bir sağlık sorunu olup, ciddi sosyoekonomik kayıplara neden olur. Fizyopatolojik süreçlerini anlamak, omurilik hasarının tedavisinde yeni alternatif tedaviler geliştirebilmemize katkıda bulunabilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki kord yaralanması birincil ve ikincil olmak üzere iki aşamada gelişmektedir (19,20).

1.4.1.Patoloji

Primer Hasar:

Mekanik yaralanmadır, akson ve nöronlarda travma esnasında oluşan yaralanmadır. Mekanik hasarın oluşturduğu ezik ve yaralanma, spinal kord için lazım olan kan dolaşımının azalmasına neden olur. Spinal kordda kesilme yada yırtılma tarzı yaralanmalar, ateşli silah yaralanması , , fraktür-dislokasyon ,laminer kırık, yabancı cisim travması veya patlama fraktürleri birincil hasar neticesinde oluşmaktadır. Travma nedenleri ve yaratacağı etkiler belirsiz olduğu için sıklıkla önlenemez ve şiddeti değiştirilemez (20,21, 22).

Sekonder Hasar:

Spinal kordda il hasar sonrasında hücresel düzeyde bir takım değişiklikler ortaya çıkar.İskemi,ödem, hücre zarı hasarı, stoplazmada kalsiyum artışı, eksitator aminoasit ve serbest radikallerin meydana gelmesi neticesinde eketrolit,vasküler ve biyokimyasal, enerji metabolizmasındaki değişiklikler sonucunda ortaya çıkar (20, 21, 22). Birincil kord hasarıyla omurilikte pek çok fizyopatolojik durum meydana gelir. Bu olayların direkt ve indirekt etkileri ile sekonder hasar ortaya çıkarır (22). İkincil yaralanma fikri ilk kez 1911

de Allen tarafından ortaya çıkarılmıştır (23). Tıbbi tedavi yöntemleri primer hasarı önlemekten daha çok ikincil yaralanmanın gelişimini engellemeye yöneliktir.

1.4.2. Medulla Spinalis Yaralanmaları

Yaralanmalar, spinal kordda akut, subakut ve kronik değişikliklere sebep olur.

Akut Değişiklikler:

Travmanın ilk birkaç dakikasında medulla spinalisin makroskopik görünümü ve histolojisinde bir anormallik görülmez. Fakat ilk birkaç saat içerisinde geri dönüşümlü nekroz ve kommosyo ve yol açan bir kontüzyon meydana gelir. Birincil ve ikincil yaralanma mekanizmaları akut omurilik yaralanmasının fizyopatolojik sürecini oluşturmaktadır. Elektron ve ışık mikroskopisi çalışmalarında 5. dakikada aksonlar normal olup, gri cevherdeki venüller şişer, 15 -30. dakikada eritrositler venüllerin ve arteriollerin etrafına sızar. Kord gri cevherinde küçük peteşiyal hematomlar görülmeye başlar ve ilerleyen saatler içinde beyaz cevherde de görülür. Polimorfonükler lökositler, mikrogili gibi inflamatuvar hücrelerin sızması yaralanmadan 2 saat sonra başlar, 4. saatte miyelin kılıfları yırtılıp ve aksonlar hasarlanmaya başlar, 6. saatte vazojenik ödem gelişmeye başlar. Hasarı sonrası 12-24. saatlerde kordun santral bölgesi anatomik yapıları normal görünümünden uzaklaşmaya başlar. 24-48. saatte santral kanama bölgelerinde nekroz görülmeye başlanır. Beyaz ve gri cevher ayrımı bu dönemde yapılamaz hale gelir. Lezyon bölgesinde akut dönemde görülen PNL hücrelerin yerini ilerleyen günlerde makrofajlar alır. Nekrotik alanların kistik dejenerasyonu bir hafta sonunda belirginleşir (19, 21, 24). Akut dönemde spinal kordta subaraknoid hemoraji de sıkça görülmektedir.

Subakut Değişiklikler:

Travmadan günler sonra meydana gelir. “Lückenfelder” denilen boş kistik alanlar nekrotik dokuların rezorbsiyonu ile oluşmaya başlar. Ayrıca Wallerian dejenerasyonu, kromatolizis ve nöronofaji de meydana gelebilir (24, 25).

Kronik Değişiklikler:

Travmadan haftalar sonrasında oluşan değişikliklerdir. Hasar bölgesinin dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler meydana gelir. Makrofaj sayısı artarken

polimorfonükleer lökositler azalır. Travma alanındaki hücrel artıkları, eritrositleri ve miyelinleri makrofajlar fagosite eder. Fibrotik bir skar dokusu meydana gelir. Nekrotik bölge, posttravmatik siringomiyeliye yada kist formasyonuna dönüşebilir. Kistik miyelomalazi, Gliosis, Wallerian dejenerasyon, araknoidit ,skar, ve atrofi kronik dönemde görülen diğer patolojik olaylardır (22).

1.4.3. Patofizyoloji

Sistemik Değişiklikler:

Korddaki patolojik değişikliklere fizyolojik değişiklikler de ek olarak görülür. Hasardan sonraki 2 saat içinde kord kan akımında anlamlı ölçüde azalma görülür. Beyaz cevherde kan akımı başlangıçta biraz artmıştır. Ciddi vasküler göllenme görülebilir. Bu durum kordta ödeme sebep olur. İnterstisyel basınç yükselir ve de spinal kord perfüzyonu daha da düşer. Karbondioksit basıncı artar, oksijen basıncı azalır. Vasküler otonöregülasyon bozulur, enfakt,hipoksi ve iskemi meydana gelebilir. (26,27).

Biyokimyasal Değişiklikler:

Medulla spinalis travmalarında çeşitli biyokimyasal olayların görev aldığı bildirilmiştir. Bu olayların en önemlisi travmadan sonra kordta norepinefrinin artmış olmasıdır. Norepinefrin hasarlı kordtaki lezyon düzeyinde kan akımının düşmesine neden olur (28). Prostaglandin, Lizozomal ve fosfolipaz aktivasyonu, opiat reseptör aktivasyonu, tromboksan ve eksitator aminoasit gibi nörotoksik maddeler, lipid peroksidasyonu, Ca^{++} , Na^+ , K^+ gibi iyonların yer değiştirmesi gibi bir takım biyokimyasal reaksiyonlar oluşur. İlk 30 dakika içinde primer nöronal hasar başlar. Elektrolit yoğunluğunda değişiklikler olur ve bu da elektriksel akımı durdurur. Hücre içinde Na^+ , hücre dışında ise K^+ yoğunluğunun artar. Kalsiyum hem K^+ hem de Na^+ akımında önemli görev alır. Travmadan sonra ise Ca^{++} pompasının bozulur. Ca^{++} yoğun bir şekilde hücre içine girer ve fosfolipaz, proteaz ve fosfataz gibi enzimler aktif hale getirir. Fosfolipazlar membranın yapısını bozarak yağ asitleri ve araşidonik asidi serbest hale getirir. Lipooksijenazlar ve Siklooksijenaz araşidonik asidi, prostoglandinlere ve lökotrienlere çevirir. Ca^{++} ile aktive olan fosfatazlar, nitrik oksid sentaz gibi enzimleri aktive ederler. Sonuç olarak Ca^{++} iyonları birçok enzimin salınmasına, metabolizma ve taşınmasına sebep olarak hücre fonksiyonunu bozar. Böylece

Ca⁺⁺ serbest radikalleri açığa çıkarır. Serbest radikaller ile diğer vazojenik ve inflamatuvar maddeler kan akımını azaltıp hasarın artmasına sebep olur (21, 29, 30).

Metabolik Değişiklikler:

Medulla spinalis hasarından sonra spinal kord kan akımının düşmesine bağlı olarak iskemi oluşur. İskemi anaerobik glikolizise sebep olur. Laktik asit glikolizde en son metabolik üründür. Hücre içi laktik asit birikimi asidozise neden olur. Laktik asidoz daha fazla hücre ölümüne sebep olur (27).

Hemodinamik ve Vasküler Değişiklikler:

Akut medulla spinalis hasarının bir takım vasküler değişikliklere sebep olur. Mikrosirkülasyon ve perfüzyon bozulur. Birçok araştırmacı kord travmasının küçük vasküler yapılarda ani mekanik bir hasar yaptığını bunun da ikincil hasara neden olduğunu tespit etmiştir (21, 25, 30, 32). Omurilik kan akım (OKA) ölçümlerinde önemli oranda düşme tespit edilmiştir. Omurilik kan akımında % 50 oranında oligemiye sebep olur. Bu azalma gri cevherde daha çok görülür. Beyaz cevherde hipoperfüzyona sebep olur, vasküler otoregülasyon bozulur, doku oksijenasyonu azalır ve omurilikte metabolik artıklar birikir. Akut omurilik yaralanmasında sempatik tonus düşmekte ve nörojenik şok olur. Hipoperfüzyona ikincil olarak ödem oluşur. İlk birkaç saat içinde ilerleyici posttravmatik iskemi bulunmuştur. Sistemik hipotansiyon omurilik kan akımında belirgin düşmeye olur. Sistemik arteriyal tansiyonun 160 mmHg üzerine çıkarmak bile bozulan otoregülasyon sebebiyle hasar bölgesindeki omurilik kan akımını arttırmaz, sadece komşu bölgelerde hiperemi oluşturur. Bunu sistemik tansiyon ve kardiyak debide düşme izler (21, 32).

Glutamat bir nörotransmitterdir aynı zamanda eksitotoksik aminoasittir. İskemik hasarda glutamat reseptör aktivasyonu önemli kilit rol oynar. Glutamat reseptörlerinin uyarılmaları ile Na⁺'nın hücre içine toplanması sitotoksik ödeme ve hücre içi Ca⁺⁺ yoğunluğunun artması hücre yıkımına sebep olur. İntrasellüler Ca⁺⁺ daha sonra kalsiyuma bağlı proteazları aktive ederek daha çok hasara sebep olur. Postsinaptik reseptörlerden N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatın nörotoksik etkilerini uyarır. MK-801 gibi çeşitli NMDA reseptör antagonistlerinin hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek beyin hasarını azalttıkları tespit edilmiştir (21, 25, 28, 33-35). Young, iskeminin kalsiyum iyonlarının lezyon yerine ulaşmasını engelleyerek koruyucu bir etkisi olabileceğini bildirmiştir (34).

Yıllardır hasarlanmış kordun farmakolojik tedavisinde biyokimyasal değişikliklerden ziyade hemodinamik değişikliklerin tedavisi amaçlanmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinin kordda kan akımında artışa sebep olduğu gösterilmiştir, ancak daha sonradan sistemik etkisiyle omurilikte hipotansiyona sebep olduğu için faydasının sınırlı olduğu bildirilmiştir (36). Dolan ve Tator, yaralanma sonrası omurilik iskemisi için kan transfüzyonu, dopamin ve gama hidroksibutirat uygulamış, gri ve beyaz cevher kan akımında artış ve tedavi edilen hayvanlarda önemli düzelme bildirmişlerdir (37). Son yıllardaki yapılan deneysel çalışmalar daha çok farmakolojik ajanların biyokimyasal bulguları üzerine yeniden odaklanmıştır. Farmakolojik tedavilerle önemli nöral rejenerasyonun artması olumlu gelişmeler olarak değerlendirilmiştir (38 - 41).

Ödem:

Travmanın kordta ödem, glutamat eksitotoksitesi gibi diğer hasar mekanizmalarına bağlı olarak gelişmektedir ve tek başına bir fenomen değildir. Ödem sadece lezyon seviyesinde kalmaz kaudale ve rostrale doğru ilerleme gösterir (25).

Omurilik İletiminin Kesintiye Uğraması:

Akut kord hasarında geçici yada kalıcı olarak aksonal iletim kesilir. Akut evrede iletimin aksaması biyokimyasal değişikliklere özellikle de elektrolit değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Membran bozukluğu ile birlikte olan daha şiddetli mekanik aksonal yaralanmada kalıcı iletim bozukluğu oluşabilir (31, 32).

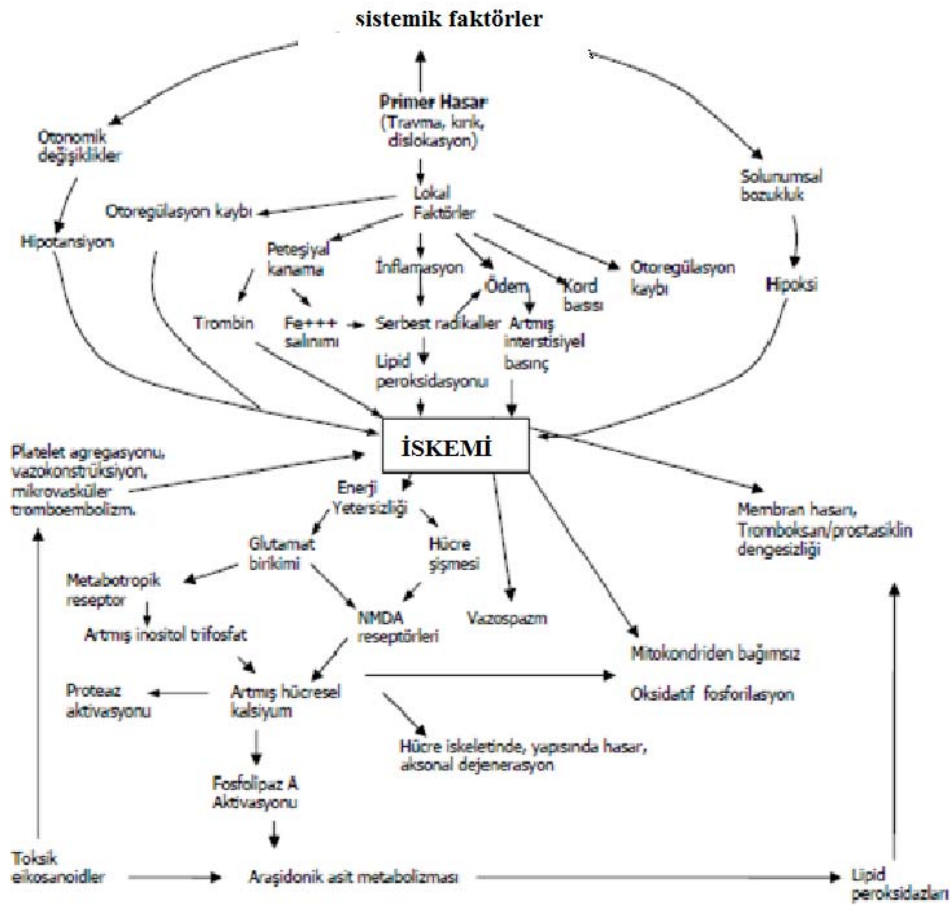
Apoptozis:

Genetik olarak düzenlenmiş hücre ölümü ve programlanmış hücre ölümü veya olarak da bilinir (42, 43). Diğer sistemlerde olduğu gibi, sinir sisteminin de devamlılık ve gelişim sürecinde istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında doğal seyreden bir süreçtir. Sekonder kord hasarının oluşumunda da önemli bir görev alır(29). Omurilik hasarında sekonder hasar mekanizmaları, apoptotik hücre kaybına sebep olur (44). Kaspas aktivasyonu apoptozun en belirleyici moleküler işaretleyicisidir. Hasarın başlangıcından sonra günler ya da aylar sürebilir. Apoptozise uğrayan hücre, inflamatuvar reaksiyon olmadan proteazlarla kendi kendini sindirip fagositozla ortadan kaldırılır(45). Özet olarak; apoptotik uyarı (iskemi, oksidatif etki, eksitotoksik enzimler) hücre çekirdeğinde büzülme ve

küçülmeye, DNA parçalanmasına, parçaların fagositler ve proteazlar tarafından ortadan kaldırılması şeklinde gerçekleşir. (46).

İnflamasyon:

Medulla spinalis hasarlanması sonucunda inflamasyon ve demiyelinizasyon oluşur. Lezyon bölgesine periferdeki lökositler göç eder. Ve bunların çoğunluğunun nötrofiller oluşturur. Litik enzimler vasküler, noronal ve glial hücrelerde daha çok hasar yapar. Daha sonra makrofajlar kanamalı ve nekrotik dokuların ortadan kaldırılması olayına eşlik eder. İnflamasyon omurilik yaralanmasının ilk 24 saatinde başlar ve birkaç güne kadar devam eder. Skar dokusu oluşumu ve Wallerian dejenerasyonu ile sonuçlanan bu olayda astrositler ve diğer glial hücreler ağırlıklı olarak görev alır, fibroblastlar da ek olarak katkıda bulunurlar (47) (Şekil 8).



Şekil 8: Akut spinal kord yaralanmasının inflamatuvar mekanizması

1.4.4. Fizyopatolojik Sonuç

İkincil yaralanma süreci, kord hasarlanmasında primer darbenin oluşturduğu hasardan sonra kordtaki kan akımı değişikliklerine ve açığa çıkan eksitotoksik ajanların birikmesine bağlı olarak başlamaktadır. Fizyopatolojik reaksiyonlar zinciri sekonder yaralanma sürecinde gelişen olaylar olup, tıbbi tedavinin hedefi olan bir süreçtir. Sekonder yaralanma konusunda erişilen nokta fizyopatolojik süreçte gelişen olayları her ne kadar açıklasa da, tüm mekanizmanın tamamen bilindiği söylenemez. Var olan bilgilerin üzerine inşa edilecek laboratuvar çalışmaları sekonder hasarlanmayı engellemeye yönelik çabaya anlamlı katkılar sağlayabilir.

1.5. Deneysel Spinal Travma Modelleri

Deneysel omurilik travma modelleri çok fazla sayıda tanımlanmıştır. Kompresyon, akut kinetik kompresyon, akut statik kompresyon ve fotokimyasal travmatik yaralanma bunların arasında en çok kullanılan modellerdir. Fotokimyasal modelde, spinal kord vasküler endotelinde fotokimyasal hasar oluşturulur, buna ek olarak sırasıyla vazojenik ödem, iskemi ve tromboz ortaya çıkar. Kinetik kompresyon saniyeler süresinden çok daha kısa, statik kompresyon saniyelerden daha uzun süre oluşturulan spinal kord kompresyonudur (48,49).

A. Travmatik Hasarlanma

1. Balon kompresyon ve Klip
2. Ağırlık, yük uygulanması
3. Ağırlık düşürme yada Çarpma
4. Deselerasyon ve Akselerasyon
5. Distraksiyon ve transeksiyon

B. Non-travmatik Hasarlanma

1. İskemi
2. Tümör kompresyon
3. Kimyasal ve fotokimyasal

Çolak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda Neodmiyum YAG Lazer'in spinal kord travma modeli oluşturmada kullanılabileceği gösterilmiştir (50,51). Deneysel omurilik yaralanması oluşturulan hayvanlarda, iyileşmenin takibi amacıyla pek çok parametre geliştirilmiş olup bu parametrelerden biri olan *Tarlov Grading* sistemi klinik nörolojik muayenenin derecelendirilmesi esasına dayanan, bir yöntemdir (52). Rivlin ve ark. (53) tarafından geliştirilen *Inclined Plane* tekniği ise de klinik nörolojik muayene esasına dayanır. Bu teknikte, hayvanın eğik bir düzlem üzerine yatay şekilde yerleştirilmesinden sonra, düzlemin zemin ile olan açısı arttırılır, hayvanın 5 sn. süresince devrilmeden durabildiği en yüksek açı o hayvanın eğik düzlem derecesi olarak tespit edilir (49, 53)

Deneysel Omurilik Yaralanmalarında Takip Parametreleri

1. Klinik muayene: Eğik düzlem ve Tarlov motor skalası,
2. Histolojik muayene: Akson sayımı
3. Görüntüleme: MRI ve CT
4. Anjiyografik değerlendirme
5. Spinal kord kan akımı ölçümü
6. Aksonal tarayıcılar ile değerlendirme
7. Biyokimyasal ölçümlerle değerlendirme
8. Nörofizyolojik değerlendirme

Primer yaralanma travmanın oluş biçimine ve şiddetine bağlı olarak ortaya çıkan spinal kord yaralanmasıdır. Sekonder hasarlanma ise primer hasardan sonraki saatler, günler içerisinde fizyopatolojik birtakım olaylara bağlı olarak meydana gelen medulla spinalis hasarına denir (54, 55).

1.6. Akut Omurilik Hasarının Tedavisi

Aksi ispat edilene kadar tüm majör travmalı hastalar, omurilik travmalıymış gibi kabul edilmelidir. Hastanın motor-duyu defisiti, idrar-gaita inkontinansı, omurgadaki lokal

ağrısı ve hassasiyeti süratle değerlendirilmeli, travmanın olduğu andan itibaren rijid omurga tahtası ve boyunluk kullanılarak hastaneye güvenli şekilde taşınmalıdır. Taşınma esnasında, oksijen ve gerekirse dikkatli entübasyon sonrası solunum fonksiyonu desteklenmiş olmalıdır. Yeterli nörolojik değerlendirme yapılamayan ya da mental durumu bozulmuş hastalara da aynı şekilde yaklaşılmalıdır. Omurilik hasarlı hastanın acil servisteki muayenesi belirli bir sıralamayı takip etmelidir. Bu hastaların pnömotoraks akut batın gibi diğer sistemik bulguları araştırıldığı sırada kontrolsüz vagal tonusa bağlı; hipotansiyon ve bradikardiden oluşan spinal şok ve/veya solunum kaslarında işlevsizlik olabileceği akılda tutulmalıdır (56). Spinal şok farklı etyolojilerden kaynaklanan hemorajik şoktan ayırt edilmeli ve uygun tedavi planlanması yapılmalıdır. Hemodinamisi bozulan olgularda presör ajanları ve içeren sıvı desteği hemen başlatılmalıdır.

Santral venöz basınç katateri, arteryel damaryolu hemodinamik takip için yararlıdır. Olgunun solunum, hemodinamik ve nörolojik olarak stabilizasyonu yapıldıktan sonra radyolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Steroidler spinal yaralanmanın akut döneminde ilaç tedavisinde kullanılmıştır. Önceleri steroidlerin omurilik yaralanmasında antienflamatuar etkileriyle terapötik olduğu düşünülmüştür. Sonraki çalışmalar yüksek doz metilprednizolonun nonspesifik serbest radikal tutucu etkisi olduğunu göstermiştir (57). Serbest radikaller ve onların oluşturduğu membran hasarının omurilik yaralanmasından sonraki sekonder doku hasarında önemli rol oynadığı bilinmektedir (58). Tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte erken dönemde verilen yüksek doz metilprednizolonun omurilik kan akımını artırdığı ve iyileştirmeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (59, 60). Başta deksametazon olmak üzere diğer steroidlerin koruyucu etkileri tam olarak gösterilememiştir. Yapılan radyolojik ve nörolojik değerlendirmeler sonrasında omurilik hasarının herhangi bir bulgusunu gösteren olgulara Ulusal Omurilik Hasarı Çalışmasının II. ve III. kısımlarında (NASCIS II, III) belirtilen yüksek doz metilprednizolon tedavi protokolü uygulanmalıdır. NASCIS II çalışmasında ilk 8 saatte uygulanan yüksek doz metilprednizolonun Naloksan ve plaseboya göre nörolojik düzelmeyi belirgin şekilde kolaylaştırdığı gösterilmiştir (59). NASCIS II protokolünde metilprednizolon 30 mgr/kg'dan ilk 1 saatte yavaş bolus olarak verildikten sonra. 5.4 mgr/kg/h dozdan 23 saat boyunca infüzyonla verilir. NASCIS III protokolü eğer yükleme dozu travmadan sonraki 3. ve 8. saatler arasında yapılmış ise 48 saatlik tedavi tavsiye edilmektedir. Uygun gastrit/ülser profilaksisi unutulmamalıdır. NASCIS II çalışmasında inkomplet omurilik

hasarında yüksek doz steroidin yararlı olduğu görülmüşse de, komplet omurilik hasarında hiçbir majör düzelme gösterilememiştir. NASCIS III çalışması 48 saatlik steroid tedavisinde sepsis ve pnömoni insidansının arttığını göstermiştir. Steroidler haricinde omurilik yaralanmalarında kullanılabilmesi öngörülen, deneysel ve klinik çalışmalarla etkinliği gösterilmiş farklı farmakolojik ajanlar da mevcuttur. Gangliozidler sinaptik alanlarda hücre membranının dış yüzeyinde yüksek düzeyde mevcuttur. Etki mekanizmaları büyüme faktörlerinin sentezi için protein kinaz-C modülasyonu, eksitatuvar aminoasitlerin salınımını azaltmaları veya nitrik oksit oluşumunu engelleme yetenekleri ile ilgilidir. Birlikte kullanıldığında metilprednizolonun etkisini azalttıkları gösterilmiştir (61). Opioid reseptörleri aracılığıyla endojen opioidler, omurilik yaralanmalarında ikincil hasara sebep olurlar. Omurilik yaralanması sonrasında endojen opioid peptidlerin önemli miktarlarda lokal olarak salındığı deneysel olarak gösterilmiştir (62). Bir opioid antagonisti olan naloksanın kedilerde posttravmatik iskemiyi gelişimini engellediği ve iyileştirmeyi kolaylaştırdığı gösterilse de NASCIS II çalışmasında naloksanın plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (63). Tirotropin salıcı hormon (TRH) ve analogları opioidlerin analjezik etkilerini azaltmadan bazı fizyolojik etkilerini antagonize ederler. TRH ve TRH analogları ayrıca PAF (Platelet Activating Factor), peptidolökotrienler ve eksitatuvar aminoasitleri içeren farklı otodestruktif faktörleri fizyolojik olarak antagonize edebilirler (64,65). Santral Sinir Sistemi dokuları normalde yüksek miktarda glutatyon, askorbat ve α -tokoferol gibi antioksidanları içerirler. Bu endojen antioksidanlar serbest radikalleri tutarlar. Omurilik yaralanmalarında askorbat, α -tokoferol, retinoik asit ve ubikinonlar gibi antioksidanların seviyeleri düşer (66,67). Demopoulos ve arkadaşları omurilik yaralanmasında sekonder doku hasarının serbest radikallerin bir sonucu olduğunu ileri sürmüşler ve bu amaçla omurilik yaralanmalarında birçok antioksidan ve serbest radikal tutucu ajan kullanılmıştır (68). Araşidonik asit modülatörleri, monoamin modülatörleri, glutamat reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, büyüme faktörleri gibi birçok farmakolojik ajan omurilik yaralanmalarında kullanılmış olmasına rağmen, bu ilaçların genel olarak kullanılabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik tedavi basamakları omurilik travmasında tedavi stratejisi nörolojik muayene ve radyolojik değerlendirme sonuçlarına göre yapılır. Akut tedavide omurga bütünlüğünün ve sekonder hasarının önlenmesi amaçlanır, gerekliyse medikal tedavi ile birlikte nöral dekompresyon ve/veya spinal stabilizasyon yapılmalıdır (62). Omurilik yaralanmalarında temel hedef mevcut kompresyonu kaldırmak, omurganın stabilitesini yeniden sağlamak ve olguları en erken

zamanda mobilize ve de rehabilite etmektir. Omurga kırıkları ve omurilik hasarlarına genellikle birçok sistemik sorunlar eşlik eder. Kardiyovasküler sistem sorunları, spinal kord hasarından sonra sempatik deşarjda azalma ve parasempatik deşarjda artmaya bağlı olarak kalp ritmi ve arteryel tansiyonda değişiklikler şeklinde meydana gelir. Benzer şekilde torasik seviyede sempatik çıkışı kesen, servikal veya üst torakal hasara bağlı nörojenik şok oluşabilir. Nörojenik şok sonrası gelişen hipotansiyon ve bradikardi; sekonder nörolojik hasara, akciğer ve böbrek hasarına sebep olabilir. Sıvı dengesi ve takibi önemlidir. Semptomatik bradikardi intravenöz atropin (0,5-1 mgr) ile düzeltilebilir. Hipotansiyonun ikincil etkilerini önlemek ve yeterli perfüzyon basıncını sağlamak amacıyla inotrop bir ajan kullanılabilir. Torasik omurga kırığına neden olan yüksek hızlı göğüs hasarları kardiyak kontüzyon ve olası tamponada sebep olabilir. Kardiyak tamponad genelde ekokardiyogramla teşhis edilebilir. Kardiyak kontüzyon ve uygun hemodinamik monitorizasyon açısından inotropik bir ajan başlanmalıdır. Üst-orta servikal spinal hasarlı hastalarda frenik sinir çıkışı (C3-C5) etkilenebildiğinden akciğer patolojileri görülebilir.(69). Bu olguların akciğer hacmini yeterince genişletememeleri ve havayolu sekresyonlarını temizleyememeleri nedeniyle akciğer atelektazisi ve bronşiopulmoner enfeksiyonlar oluşur. Mukus tıkaçları, yetersiz solunum çabası ve sekresyon birikimine bağlı olarak oluşan önemli problemlerdendir. Servikal omurga travmalı hastalarda solunum problemlerine bağlı morbidite ve mortalite %36-83 olarak bildirilmiştir (69). Tedavide sık derin aspirasyon göğüs fizyoterapisi ve gerekirse bronkoskopik çıkarım yapılmalıdır. Yakın kan gazı takibi ile karbondioksit basıncı oranı artarsa mekanik ventilasyona geçilmelidir. Halo kullanımı da akciğer fonksiyonlarını azaltabilir. Eşlik eden akciğer ve göğüs travmasına bağlı kot kırığı, akciğer kontüzyonu, pnömotoraks, hemotoraks ve aspirasyon akciğer fonksiyonlarını düşürür. Torakostomi tüpüne ihtiyaç olup olmadığına karar vermek için uygun akciğer filmleri çekilmelidir. Bronkodilatör ve aralıklı pozitif basınçlı solunum akciğer hacmini yeniden genişletmek için gerekebilir. Omurilik hasarlı hastalar genellikle uzun süreli hareketsiz kaldığından tromboembolik sorunlar, derin ven trombozu ve buna bağlı pulmoner emboli riski artar (69). Alt ekstremitte ve pelvis kırığı mevcudiyetinde akciğer embolisi riski daha da çoktur. Mutlak kontrendikasyonu olmadıkça düşük dozlu subkutan heparin protokolü (5000 U subkutan enjeksiyon 2x/gün) yapılmalı ve varis çorapları kullanılmalıdır. Varis çorapları aralıklı olarak çıkarılmalı ve varis çorabı bütün alt ekstremiteyi kapsayacak şekilde uzun olmalıdır. Bu iki yöntemin de derin ven trombozu ve pulmoner emboli insidansını azalttığı gösterilmekle birlikte spinal

hasarda amaç omurga stabilizasyonu sağlandıktan sonra en erken zamanda mobilizasyon olmalıdır. Akut omurilik hasarlı olguların batın muayenesi de dikkatlice yapılmalı, ultrason kullanılarak batında serbest sıvı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Omurilik hasarlı birçok olguda parsiyel ileus yaygın olarak ortaya çıkar (56). Gastrik distansiyonu ve olası perforasyonu engellemek için nazogastrik yada orogastrik bir tüp takılmalıdır. Gastrit profilaksisinde standart H₂-reseptör antagonistleri ve sukralfat kullanılmalıdır. Bu ajanlar travmanın yarattığı ani stres ve olguların yüksek doz steroid alımlarına bağlı gelişebilecek peptik ülser nedeniyle de verilmektedir. Spinal hasarlı bir hasta bazal kalorik ihtiyacın %150'si kadar beslenme desteğine ihtiyaç duyar. Yetersiz besin desteği katabolizmanın artması nedeniyle yara iyileşmesini geciktirir ve bağışıklık sistemini bozar. Gastrointestinal motilitenin azalması nedeniyle oral veya enterik beslenme omurilik hasarı sonrası erken dönemde her zaman mümkün değildir. Oral alamayan hastalara lipid destekli erken intravenöz hiperkalorik beslenme başlanmalı, tüple besleme yada destekli diyetle geçilmelidir. Uzun süreli oral alamayacak olgularda enterik beslenme jejunostomi veya gastrostomiyle yapılmalıdır. Omurilik hasarı olan bir hastada akut batının tüm kardinal bulguları görünmeden de ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Omurilik hasarı olan pek çok hasta spontan olarak idrar yapamaz ve başlangıçta idrar kateteri takılması gerektirebilir. Bu hem mesane boşaltımı hem de doğru olarak idrar çıkışının ölçülmesini sağlamış olur. Kateter varlığı geçici bile olsa üriner sistem enfeksiyonuna sebep olabilir. Özellikle torakal 6 seviyesinin üzerindeki lezyonlarda otonomik disrefleksi ortaya çıkabilir (70). Hemodinamik ve nörolojik olarak stabil olgularda kateter çıkarılmalıdır. Daha sonra her 4-6 saatte bir steril "aralıklı olarak kateterizasyon" protokolü uygulanır bu durum daha düşük enfeksiyon oranına sahiptir fakat üretral zedelenme riski vardır. Uzun süreli immobil kalan olgularda basınç noktalarına dikkat edilmediğinde dekübit ülserleri oluşabilir (71). 1-2 saatten fazla sabit pozisyon ve basınç dekübit ülseri oluşumuna sebep olabilir. Dekübit ülserlerinin en iyi tedavisi dekübit oluşmasını önlemesidir. Omurilik hasarının akut fazında, ağırlık ve basıncın eşit dağılımını sağlamak için hasta kinetik bir yatak ya da masada mobilize edilmelidir. Daha sonra sık aralıklarla çevirme protokolü başlamalıdır. Günlük banyo ve losyon uygulaması, dikkatli deri inspeksiyonu yapılmalıdır. Yüzeysel ülserler görüldüğünde iyileşmeye yardımcı olmak için günlük steril oklüzif örtü uygulanabilir. Derin, enfekte ve kötü vaskülerize yaralarda kimyasal veya cerrahi debridman gerekebilir. Sonuç olarak

omurilik hasarında pek çok sekonder, sistemik ve ek nörolojik komplikasyonlar oluşabilir. Erken dönemde tedavinin amacı; omurganın immobilizasyonu, hemodinamik ve solunumun fonksiyon güvenliğinin sağlanması, hızlı radyolojik değerle komplikasyonları önlemektir. Bu yöntemler nörolojik iyileşme şansını optimum hale getirecektir.

1.7. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Beta bloker ilaçlar, beta adrenerjik reseptörleri geridönüşümlü bloke ederler ve β -mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederek etki gösterirler (6) .

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, noradrenalinin ve adrenalinin kompetitif antagonistidir. Stres hormonlarınca aktive edildiklerinde, beta reseptörler kalp atım gücünü ve kalp hızını artırır. Beta blokerler ise beta reseptörlere bağlanıp, stres hormonlarının bu reaksiyonu tetiklemesini engeller. Bu hormonların organda ki etkinliği ne kadar fazla ise beta reseptörlerin bloke edilmesine bağlı ilaç etkileri de güçlü olur (6) .

Beta (β) reseptörler, β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörler olarak ikiye ayrılırlar. Bunlardan sonra atipik reseptör tipleri olan β_3 (lipoliz ve kalpte inhibisyona aracılık eder) ve β_4 (kalp stimülasyonunda etkili) reseptörler tanımlanmıştır. Beta blokerlerin çoğu β_1 ve β_2 reseptörleri bloke eder. Sadece atenolol, betaksolol, metoprolol, , bisoprolol, asebutolol , esmolol ve seliprolol β_1 reseptörler üzerinde kısmi bir selektif etki gösterir . Beta blokerlerin birbirleri arasında klinik kullanım ile ilgili temel benzerlikler ve de farklar vardır. Bu farklılık yada benzerliklere bakacak olursak ;

1)Selektivite (Seçicilik): Klinikte kullanılmakta olan beta blokerlerin çoğu β_1 ve β_2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler ki bunlara ‘non-selektif beta blokerler’ denir. Buna karşılık başta bisoprolol olmak üzere asebutolol, atenolol, metoprolol, betaksolol, esmolol ve seliprolol ; β_1 reseptörlere karşı β_2 'ye göre daha yüksek afinite gösterirler. β_1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara ‘kardiyoselektif beta blokerler’ adı verilir.

2) İntrinsik Sempatomimetik Etki (İSE): Bazı beta blokerler parsiyel agonisttir, yani beta reseptörlerini duruma göre aktive yada bloke edebilirler. Pindolol intrinsik sempatomimetik etkiyi en yüksek olan beta blokerdir. Propranolol ve esmololun İSE'si

yoktur. Pindolol böbrek kan akımını arttırırken, diğer beta bloker ilaçlar böbrek kan akımını genellikle azaltır

3) Lipofilikliğin derecesi : Beta blokerlerin çoğu lipofiliktir ve bunların başında propranolol gelir. Lipofilik ilaçların yarı ömürleri kısadır, istenmeyen bir hemodinamik etki meydana geldiğinde ilacın kesilmesi ile bozukluklar hızla düzelebilir. Esmololün ise hidrofilik özelliği ön plandadır.

4) Membran stabilizasyonu: Propranolol ve bazı beta blokerler sodyum kanallarını bloke eder ve böylece membran depolarizasyonuna karşı stabilizyon sağlarlar. Esmololün böyle bir etkisi yoktur

5) Melez (Hibrid) etkinlik: Birden fazla reseptör üzerinde blokaj etkisi yapabilme gücüne 'melez (hibrid) etkinlik' denir. Labetolol, beta reseptörler yanında alfa (α) 1 reseptörleri de bloke eder. (6)

1.7.1. Beta Bloker Tipleri :

Tip A (Non-selektif Beta Blokerler): Karteolol, labetolol, nadolol, oksprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, karvedilol, tertatolol

Tip B (Alfa adrenerjik blokaj etkisi de bulunan non-selektif beta blokerler): Labetolol

Tip C (Kardiyoselektif beta blokerler): Asebutolol, atenolol, betaksolol, esmolol, metoprolol, seliprolol, bisoprolol, nebivolol(6)

1.7.2. Metoprolol

Kalp yetmezliği, MI, hafif-orta dereceli hipertansiyon ve angina pectoris tedavisi için kullanılan kardiyoselektif β 1-adrenerjik blokaj ajanıdır. Migren gibi başı , supraventriküler , taşiaritmilerde proflaksisinde ve tedavisinde de kullanılabilir. Metoprolol,yapısal olarak acebutolol, bisoprolol, ve atenolol'e benzemekte olup , benzen halkasının para konumunda iki ikame ediciye sahiptir.Bu ajanların β 1 seçiciliğinin kısmen para konumundaki büyük ikame maddesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Düşük dozlarda , metoprolol, akciğerlerin ve vasküler düz kasın β 2-adrenerjik reseptörlerine karşı az aktivite gösteren kalp β 1-adrenerjik reseptörlerini seçici olarak bloke eder.

Reseptör seçiciliği yüksek dozlarda azalır. Metoprolol,propranolol ve pindololün aksine membran stabilize eden veya içsel semptomimetik etkinlik göstermez. Membran stabilize edici etkiler sadece β -adrenerjik bloke etme aktivitesi için gerekli dozlardan daha yüksektir.Metoprolol,tek bir asimetrik karbon atomu yani şiral merkeze sahiptir ve rasemik bir karışım halinde uygulanır.(6)



2. MATERYAL ve METOD

2.1. Cerrahi Prosedur ve Deney Grupları

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde yapıldı. Bu deneyin çalışma safhaları T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığınca incelendi. 08/12/2016 tarihli, 53488718-665 dosya numaralı rapor ile onaylandı. Bu çalışmada ağırlıkları 220 gr ile 280 gram arasında değişen 24 (yirmidört) adet sağlıklı Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 20-22°C sıcaklık, 12 saat gündüz/gece (aydınlık/karanlık) ışık döngüsünde K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde ayrı kafeslerde muhafaza edildi ve standart hayvan yemi ve suyla beslendi.



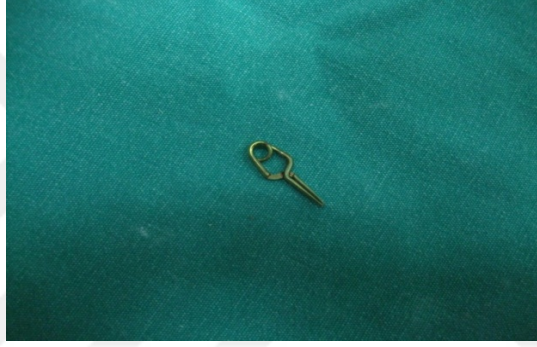
Şekil 9: Metoprolol



Şekil 10: Ksilazin hidroklorür (Ticari ismi: Rompun ampul %2'lik 25 ml'lik enjeksiyonluk çözeltide)



Şekil 11: Ketamin hidroklorür (Ticari ismi:Alfamine %10'luk enjeksiyonluk çözelti)



Şekil 12: Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klipi

Deney hayvanları, her biri 8 hayvandan oluşan rastgele seçilmiş üç gruba ayrıldı.

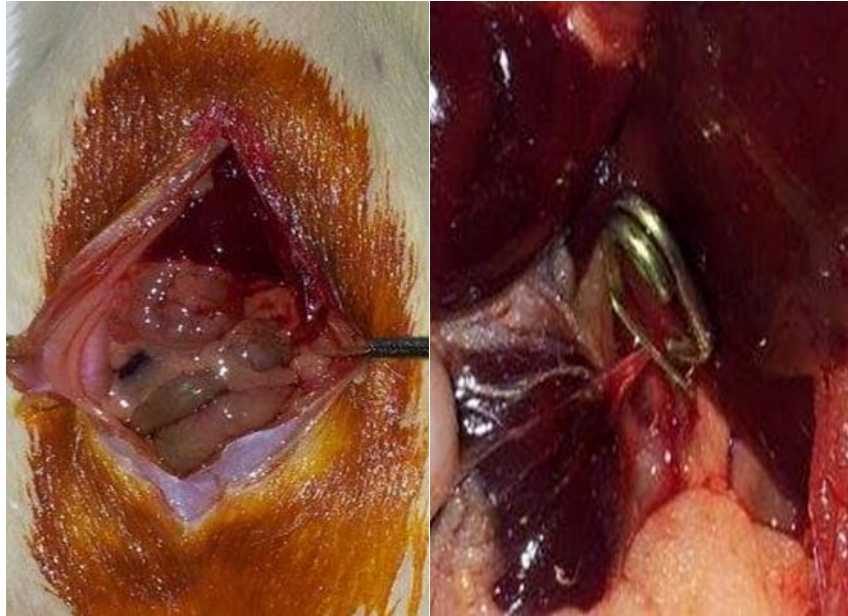
- I. Kontrol grubu (laparotomi yapılan, abdominal aortaları ortaya konulup iskemi yapılmayan grup),
- II. İskemi grubu(laparotomi yapılarak abdominal aortaları kliplenen grup),
- III. Metoprolol grubu sonrası ilaç verilen grup (laparotomi yapılarak abdominal aortaları kliplendikten sonra metoprolol uygulanan grup şeklinde sınıflandırıldı).

Çalışma öncesi sıçanlar işlemden 12 saat önce aç bırakıldı ve sadece su verildi. Deneklere intraperitoneal yoldan preanestezik ajan olarak 10 mg/kg dozunda Ksilazin Hcl (Ticari ismi: Rompun ampul % 2 'lik olup 25 ml'lik) (Şekil 10) ve yine intraperitoneal yoldan 50 mg/kg dozunda ketamine Hcl (Ticari ismi:Alfamine %10'luk enjeksiyonluk

Çözelti) (Şekil 11) verilerek anestezi sağlandı. Anestezi sağlanmasının ardından denekler operasyon masasına alındı. Cerrahi saha povidon iyot ile boyandı.



Resim 1: Cilt temizliği yapıp kesi yeri belirlenen Denek



Resim 2. A)Radlara uygulanan laparotomi ve B)abdominal aortun klip kompresyonu



Resim 3: Torakolomber laminektomi sonrası omurilik görüntüsü



Resim 4: Cildin ipekle kapatılma görüntüsü

Ardından deneklerin karın ön duvarına orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. (Resim 2) Kontrol grubundaki ratların batın içi organları sağa deviye edilerek abdominal aorta bulundu, anevrizma klibi ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.

İskemi grubundaki ratlara laparotomi yapıldı. Batın içi organlar sağa deviye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici, Yaşargil anevrizma klibi ile 45 dakika boyunca komprese edildi 45 dakika sonunda klip çıkartılarak katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.

Metoprolol grubundaki sıçanlara laparotomi yapıldı. Batın içi organlar sağa deviye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici, Yaşargil anevrizma klibi ile 45 dakika boyunca komprese edildi. 45 dakika sonunda klip çıkartıldı ve periton kapatılmadan hemen önce 0.5 mg/kg dozunda metoprolol intraperitoneal olarak uygulandı ve katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.

2.2. Motor Yanıtların Değerlendirilmesi

Motor yanıtlar değerlendirilmesi işlem öncesi, işlem sonrası 1. saate ve 24. saatte Tarlov skalasına (*Tablo 1*) göre motor muayenenin gözlenerek kaydedilmesiyle yapıldı.

Tablo 1. Tarlov skalası

Grade 0:	Tam plejik
Grade 1:	Eklemlerde minimal hareket mevcut
Grade 2:	Arka bacaklarını iyi oynatıyor fakat ayağa kalkamıyor
Grade 3:	Ayağa kalkabiliyor fakat normal olarak yürüyemiyor
Grade 4:	Normal olarak yürüyebiliyor

2.3. Histopatolojik değerlendirme

Tarlov skalası 24. saatte değerlendirildikten sonra tüm gruplar kansızlaştırma yoluyla sakrifiye edildi. T8-T12 arası spinal kordlar çıkarıldı(Resim 4). Alınan örnekler ikiye ayrıldı. Yarısı histopatolojik değerlendirme için %10 luk formaldehit çözeltisi içeren numaralandırılmış cam kavanozlar içinde KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Histopatolojik inceleme ışık mikroskobu altında yapıldı. Yaklaşık 5 mm kalınlığındaki spinal kord parçalarından örnekler hazırlandı. Hazırlanan örnekler alkol, ksiloz ve formol solüsyonlarından geçirildi ve parafin bloklara gömüldü. Ardından doku örnekleri mikrotom yardımı ile 5 mikro metre kalınlığında kesilerek etüvde 60 derece altında 3 defa ksilen yardımıyla deparafinizasyon işlemine tabi tutuldu. Rehidratasyonu alkol yardımı ile yapılan örnekler su ile yıkandı. Ardından hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Işık mikroskobunda değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede; ödem, aksonal dejenerasyon, myelin hasarı, inflamatuvar yanıt dikkate alındı.

İncelenen örneklerin Olympus BX51 x40 büyütmelede dijital fotoğrafları çekildi.

2.4. Doku Malondialdehit (MAD) Düzeyinin Belirlenmesi

Tarlov skalası 24. saatte değerlendirildikten sonra tüm gruplar kansızlaştırma yoluyla sakrifiye edildi. T8-T12 arası spinal kordlar çıkarıldı (Resim 4). Alınan örnekler ikiye ayrıldı. Her denek belli olacak şekilde spinal kordların yarısı etüvler içinde KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. da yapılacak olan biyokimyasal analiz için -76 santigrad derecede saklandı.

MAD ölçümü, Mihara ve Uchiyama yöntemi modifiye edilerek yapıldı. Bu metodun esası, MAD'ın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu molekülün renginin 532 nm'deki absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır(72).

2.5. Doku MAD Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

1. Doku homojenizasyon tamponu (0.01 M Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS), pH:7.4): 10 adet PBS tableti (Mediano, Uppsala, Sweden) içerisinde yaklaşık 900 mL saf su bulunan beherde çözüldü ve çözeltinin pH'sı, pH metrede (Hanna Instrument, USA) 7.4'e ayarlandı. pH'sı ayarlanan çözeltinin son hacmi 1 L'ye tamamlandı.

2. % 1'lik H₃PO₄ çözeltisi: Bir miktar saf su üzerine 2.94 mL % 85'lik H₃PO₄ (Sigma, St. Louis, MO, USA) alındı ve son hacim saf su ile 250 mL'ye tamamlandı.

3. TBA çözeltisi: 0.67 g TBA (Sigma, St. Louis, MO, USA) tartıldı, 50 mL saf su ve 50 mL asetik asit (Sigma, St. Louis, MO, USA) ilave edilerek magnetik bar yardımıyla karıştırılıp çözüldü.

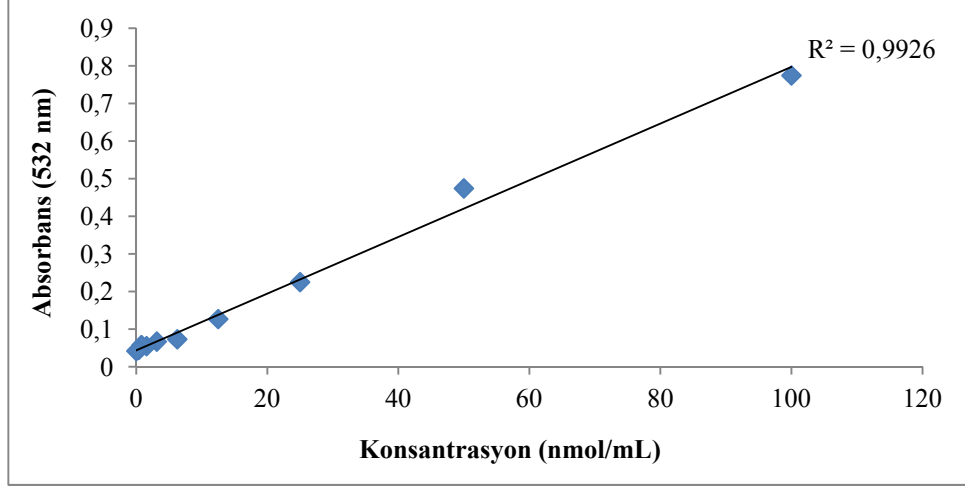
4. Standart çözeltiler: 82.5 µL 1,1,3,3 tetrametoksipropan (Sigma, St. Louis, MO, USA) 0.01 M 50 mL HCl (Sigma, St. Louis, MO, USA) çözeltisine ilave edildi. Çözelti 50°C'de 1 saat inkübe edildi. Bu şekilde hazırladığımız ana stok çözeltisinden çeşitli oranlarda dilüsyonlar yapılarak 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39 ve 0.195 nmol/mL'lik standart çözeltiler ve kör hazırlandı.

2.6. Örneklerin Hazırlanışı

Alınan dokuların her birinden yaklaşık 50'şer mg'lık kesimler yapıldı. Sonrasında bu dokular 2 mL PBS içerisinde 9500 rpm (4x10s, 40°C)'de homejenizatör (Jane and Kunkel, Germany) ile homojenize edildi. Homojenatlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonucu elde edilen süpernatantlar 1:10 oranında PBS ile seyreltilerek MAD ölçümü gerçekleştirildi.

2.7. Doku MAD Ölçümü:

1. 500 µL homojenata 3 mL % 1'lik H₃PO₄ eklenerek karıştırıldı.
2. Karışıma 1 mL % 0.672'lik TBA eklendip karıştırıldıktan sonra 60 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.
3. Süre sonunda tüpler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve sonrasında oda sıcaklığında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
4. Santrifüj sonucu süpernatant kısımlardan 200'er µL alınıp 96 kuyucuklu pleytlere yüklenerek mikroyok okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu. Elde edilen standart absorbans sonuçları konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek MAD standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanılarak doku MAD miktarı nmol MAD/gram ıslak doku olarak hesaplandı.



Şekil 13. Doku MAD ölçümünde kullanılan standart grafiği

2.8. İstatiksel çalışmalar:

İstatistiksel değerlendirilme SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Bütün MDA verileri normal dağılıma uyduğu için grupların genel karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar ise Tukey testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Genel

Deney sonuna kadar yara yerinde enfeksiyona ve ayaklarda ülserasyona rastlanmadı. Kontrol grubunda 2 rat, iskemi grubunda 1 rat, metoprolol grubunda 3 rat ilk 24 saat içinde öldüğü için ölen bu ratlar çalışmadan çıkarıldı.

3.2. Motor yanıt sonuçları

Ratlar, normal değerlerinin sonuçlarının tespiti için deneyden önce Tarlov skalasına göre değerlendirildi. Bütün ratların deneye başlamadan önceki Tarlov motor skoru 4 olarak bulundu. Motor yanıtlar işlem sonrası 1. saate ve 24. saatte Tarlov skalasına göre tekrar değerlendirildi. motor muayenenin gözlenerek kaydedilmesiyle yapıldı. Tablo 2’de grupların 1. ve 24. saatteki değerlendirme ve karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 2. Tarlov motor muayene skorlarının dağılımı

Gruplar	1.saat	24.saat
KONTROL 1	<u>4</u>	<u>4</u>
KONTROL 2	<u>4</u>	<u>4</u>
KONTROL 3	<u>4</u>	<u>4</u>
KONTROL 4	<u>4</u>	<u>4</u>
KONTROL 5	<u>4</u>	<u>4</u>
KONTROL 6	<u>4</u>	<u>4</u>
ISKEMI 1	<u>2</u>	<u>2</u>
ISKEMI 2	<u>2</u>	<u>2</u>
ISKEMI 3	<u>2</u>	<u>2</u>
ISKEMI 4	<u>3</u>	<u>3</u>
ISKEMI 5	<u>1</u>	<u>2</u>
ISKEMI 6	<u>2</u>	<u>3</u>
ISKEMI 7	<u>2</u>	<u>3</u>
ILAÇ1	<u>2</u>	<u>3</u>
ILAÇ2	<u>3</u>	<u>3</u>
ILAÇ3	<u>2</u>	<u>3</u>
ILAÇ4	<u>2</u>	<u>3</u>
ILAÇ5	<u>3</u>	<u>4</u>

Tablo 3. Tarlov motor muayene skorlarının istatistiksel karşılaştırılması

	Tarlov skalası 1-24. saat sonuçları karşılaştırılması (p değerleri)		
	1. Saat Ortalama±SE	24. Saat Ortalama±SE	P değeri
Kontrol grubu	4±0.0	4±0.0	1.000
İskemi grubu	2.0±0.32	2.2±0.20	0.174
İlaç grubu	2.4±0.25*	3.2±0.20*	0.042

Tarlov muayene sonuçları non parametrik testlerden 2'li karşılaştırma metodu ile Mann-Whitney U testi uygulanılarak karşılaştırıldı.

Kontrol grubu incelendiğinde 1 ve 24. saatlerde yapılan muayenelerin arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=1.000).

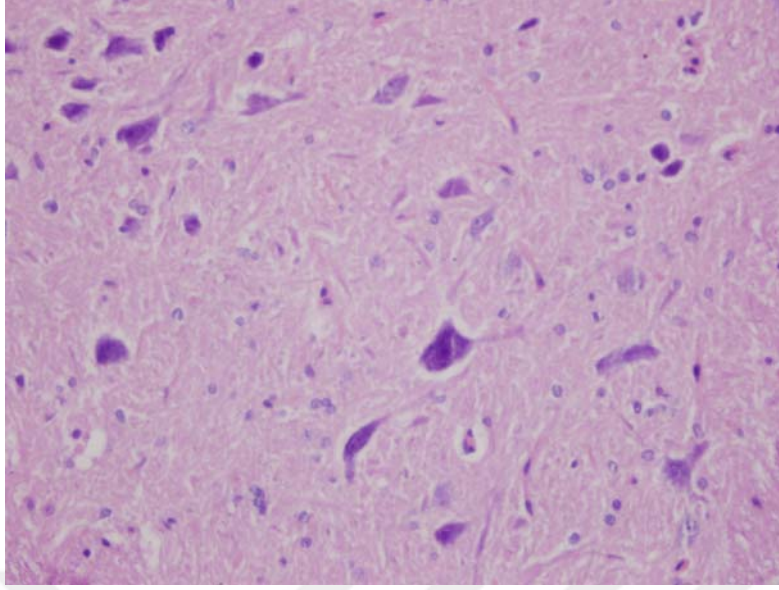
İskemi grubunun 1 ve 24. saatlerde yapılan muayenelerinin arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0.148).

İlaç grubu 1 ve 24. saat muayenesinde ise alınan sonuçlar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0.042).

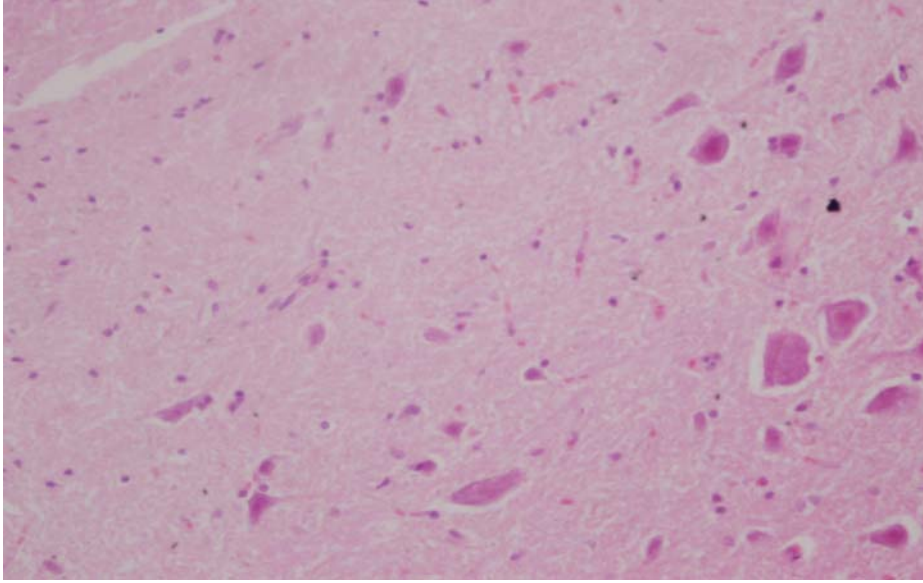
İskemi grubunun 1 ve 24. saatler arasında Tarlov motor muayene skalasına göre bir düzelme gerçekleşmediği, uygulanan metoprolol ilaç tedavisinin bu motor muayene skalasında düzelme oluşturduğu gözlenmiştir.

3.3. Histopatolojik Bulgular

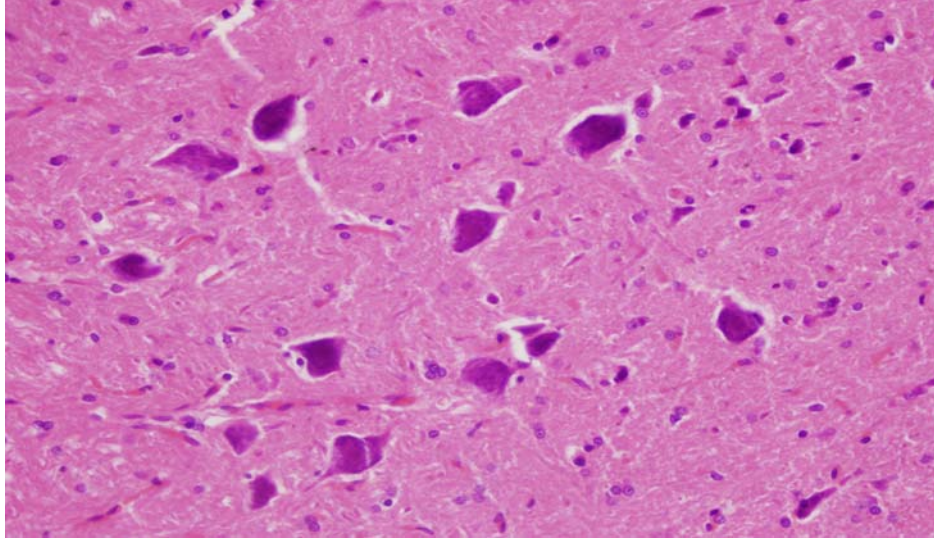
Her grubun HE ile boyası ile görüntülemesi yapılarak iskemi düzeyi 3 skora ayrılmıştır.



Resim 5: Kontrol grubunun histopatolojistik incelemesi (Olympus BX51 x40 çekilmiş görüntü) :Kontrol grubunda HE ile yapılan boyamada normal histolojik görünüm (Sitoplazmasında Nissl cismi bulunduran, belirgin nükleollü, ince kromatinli motor nöronlar)



Resim 6: İskemi grubunun histopatolojisi incelemesi (Olympus BX51 x40 çekilmiş görüntü. İskemi grubunda HE ile yapılan boyamada Belirgin Etkilenme (Sitoplazmik eozinofili, Çekirdekte büzülme ve kaybolma, Nissl Cisim kaybı- Nekrotik nöronlar)



Resim 7: Metoprolol grubunun histopatolojik incelemesi (Olympus BX51 x40 çekilmiş görüntü.İskemi grubunda HE ile yapılan boyamada hafif-orta şiddette ekilenme (Az sayıda kırmızı nöron)

3.4. İstatistiksel Çalışmalar

3.4.1. Doku MAD değerleri

Kontrol grubu iskemi ve metoprolol arasındaki p değerleri ve MAD ortalamaları karşılaştırıldığında yeterli iskemi saptandığı gözlemlendi.

Kontrol grubunda bulunan MAD ortalaması 743.6 ± 211.2 , iskemi grubunda MAD ortalaması 1324.8 ± 122.0 , metoprolol grubunun MAD ortalaması 899.4 ± 138.6 nmol/gram ıslak doku olarak saptandı.

Gruplara göre MAD seviyeleri ortalama, standart sapmaları, tablo 4 de grupların MAD ortalamalarının görsel karşılaştırmaları verildi.

Tablo 4. Deney gruplarının MAD seviyeleri

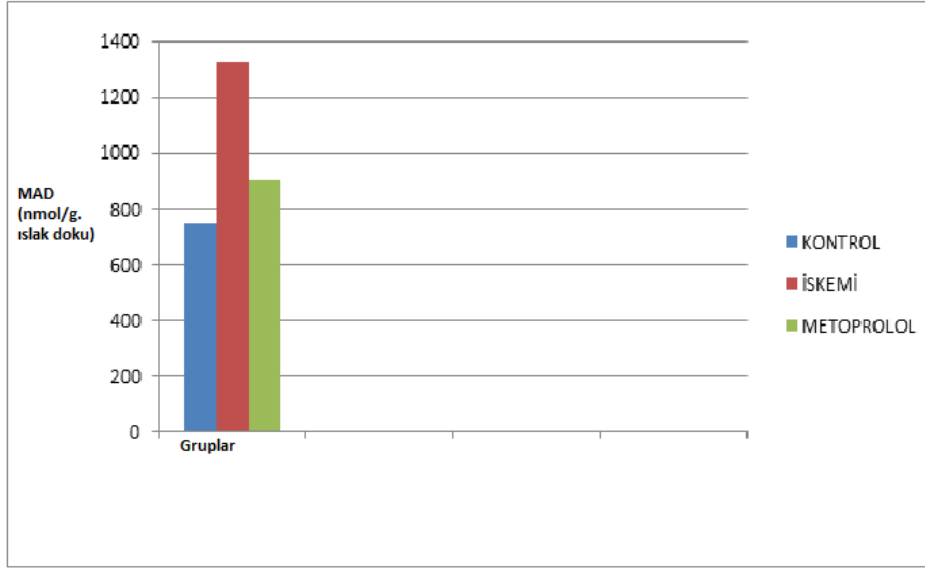
Parametre	Kontrol (n:6)	İskemi (n:7)	İskemi+Metoprolol (n:5)	p
MAD (nmol/g ıslak doku)	743.6 ± 211.2	1324.8 ± 122.0^a	899.4 ± 138.6^b	0.0001

p, "One-Way ANOVA testi" ne göre verilmiştir. Grup içindeki posthoc değerlendirmeler "Tukey" testi yapıldı.

^aKontrol grup ile karşılaştırıldığında $p < 0.001$,

^bİskemi grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$

Tablo 5 :Deney gruplarının MAD seviyelerinin grafiksel göstergesi



Yapılan istatistiksel karşılaştırmada gruplar içindeki posthoc değerlendirmeler “Turkey Testi” ile yapıldı ve $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bulgular saptandı.

Grupların ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 6. Grupların MAD sonuçlarının karşılaştırılması

Karşılaştırılan Grup		p değeri
Kontrol Grubu	İskemi Grubu	0.0001
Kontrol Grubu	Metoprolol Grubu	0.277
İskemi Grubu	Metoprolol Grubu	0.001

Grup içindeki posthoc değerlendirmeler “Tukey” testi ile yapıldı. $p < 0.05$

Tablo 5 te MAD düzeyi değerlendirildiğinde kontrol grubu ile iskemi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı yanıt verdi ($p=0,0001$).

Kontrol grubu ile metoprolol grubu arasında MAD düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,277$).

İskemi grubu ile metoprolol grubu arasında MAD düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark verdi ($p=0,001$).

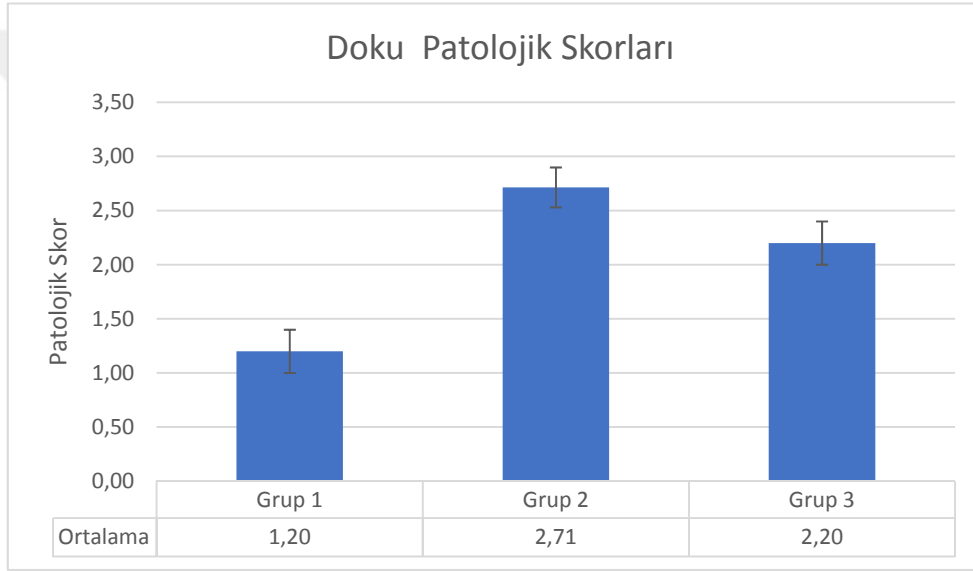
3.4.2. Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Skor 1:Normal Histolojik Görünüm (Sitoplazmasında Nissl cismi bulunduran, belirgin nükleollü,ince kromatinli motor nöronlar)

Skor 2:Hafif-Orta Şiddette Ekilenme (Az sayıda kırmızı nöron)

Skor 3 :Belirgin Etkilenme (Sitoplazmik eozinofili, Çekirdekte büzülme ve kaybolma,Nissl Cisim kaybı-Nekrotik nöronlar)

Tablo 7:Grupların patolojik açıdan ortalamalarının karşılaştırması



Grup 1:kontrol grubu
Grup 2:iskemi grubu
Grup 3:Metoprolol grubu

4. TARTIŞMA

Toplumda sık görülen spinal kord yaralanması, ekonomik,psikolojik ve sosyolojik açıdan oluşturduğu zararlar ve halen uluslararası kabul gören bir tedavi protokolünün bulunmaması sebebiyle araştırmacılar açısından halen yüksek önemi olan patolojilerin başında yer alır. Spinal kord hasarının fizyopatolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarla büyük ilerlemeler kaydedilmesine ve ilerleyen tedavi yöntemlerine rağmen şu ana kadar yüksek doz metilprednizolon dışında klinik olarak etkinliği kanıtlanmış başka bir farmakolojik ajan yoktur. Spinal kord yaralanması olan hastaların yaklaşık yarısında total yaralanma mevcuttur. Lezyon seviyesinin altında istemli motor ve duysal fonksiyonlar genellikle korunamamıştır. (72)

Omurilik yaralanması primer ve sekonder yaralanma diye ikiye ayrılır(74). İkincil hasar mekanizmalarından bazıları serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve enflamatuvar değişikliklerdir. Serbest radikal, dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiktir. Bu elektron farklı biyolojik moleküllere aktarılır ve oksidasyon meydana gelir. Serbest radikallerin aşırı miktardaki artışı hücrenin ölümüne neden olur (75, 76). Yoğun bir şekilde oluşan serbest radikallerin oluşumunun engellenmesi hücre için çok büyük öneme sahiptir. Çünkü normal hücresel solunum olaylarında devamlı olarak potansiyel oksijen toksik metabolitleri oluşturulur (77). Yüksek oranda poliansatüre yağ asidi içeren hücre membranının hasarlanması serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşumunun en önemli basamağıdır (78). Serbest yağ asidlerinin serbest radikal ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyon düzeyi, lipid peroksidasyonu sırasında oluşan malondialdehit (MAD) gibi ürünler aracılığı ile tayin edilmektedir (76-79).

Malondialdehit (MAD), lipid peroksidasyonunun indirekt ancak en sık kullanılan göstergesidir. Değişik bir takım deneysel travma modellerinde MAD seviyeleri travmanın hemen ardından yükselmeye başlamakta, travmanın ilk saatleri içinde (1,2 ve 4. saatler) en üst düzeye ulaşmakta ve giderek azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, spinal kord travma modeli oluşturulan ratlarda NMDA reseptör blokajı meydana getirilmiş, SOD seviyesinin arttığı, MAD seviyesinin düştüğü ve oksidatif hasarın engellendiği gösterilmiştir (80).

Kalaycioglu vd. (1999) yapmış oldukları çalışmada metoprolol ilacının iskemireperfuzyon bozulmasında/yaralanmasında nasıl bir etki gösterdiğini araştırmışlardır. Çalışmada, beta-bloker'ların anti-iskemik etkilerinin sadece negatif inotropik/chronotropic etkilerden kaynaklanmadığı aynı zamanda lipid peroksidasyon mekanizmalarından da kaynaklandığı araştırılmıştır. Kapsam olarak, miokardial ischemia ve reperfusion durumunun endotelial ve ventriküler disfonksiyonu sonuçları üzerine deneyler yapılmıştır. Beta-bloker'ların anti-iskemik ajanlar gibi görev yaparak miyokard hasardan koruyan bir yapısı dikkate alındığında miyokardiyal iyileşmeyi hızlandırdığı söylenebilir.(7)

Bu çerçevede, Langerdorff aparatı ile 20 adet izole edilmiş denek kalbi üzerine KHB enjekte etmiş ve söz konusu denek hayvanları iki gruba ayırmış, birinci gruba KHB içerisine metoprolol verilmiş ikinci kontrol grubuna ise bu işlem yapılmamıştır (KHB metoprolol olmadan enjekte edilmiştir). Bu iki grup için kalp ritim hızı değişimi, gelişen basınç seviyesi ve dp/dt_{max} , MAD seviyesi ile kalp dokusu parametrelerine ait değerlere bakılmıştır. Sonuçta, metoprolol ilacının lipid peroksidasyonu önleyerek iskemik hasarı azalttığı ve kalp hızının düşmesi ile miyokardiyal enerji talebini azalttığı gösterilmiştir.(81)

Metoprolol seçici olmayan beta-adrenerjik olup miyokard infarktüsü (MI) ve kalp yetersizliği (KY) sonrası tedavide klinik etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (82,83). Aynı zamanda nöroprotektif bir ilaçtır. Bu etkisi metoprololun serbest radikal temizleme özelliğine dayandırılmıştır. Metoprololun aynı zamanda geçici fokal inme modellerinde nöroprotektif etkileri gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar Metoprololun superoksit anyon salınımını inhibe ettiğini , bunun sonucu olarak Metoprolol oksijen radikalleri sonucu olan hücre yaralanmasından koruma sağlamaktadır

Dokuları oksidatif hasara karşı koruyan hücre içi bir takım mekanizmaları mevcuttur. Endojen antioksidanlar olan glutatyon ve süperoksid dismutaz bu mekanizmalarının başta gelenlerindedir. Daha önce yapılmış olan bazı deneysel çalışmalarda, askorbik asit, mannitol, allopurinol, E vitamini, gibi bazı maddeler oksidatif reaksiyon türevlerinin etkilerini baskılar ve metabolik dengeyi sağlayarak etki gösterdikleri gösterilmiştir (84). Lipid peroksidasyonunun son ürünleri, malondialdehit, hidrokarbon gazları ve aldehitlerdir. Dokularda meydana gelen oksidatif hasarın derecesini belirlemek amacıyla malondialdehit miktarı ölçülebilir (85).

Yaptığımız çalışma, metoprololun kısmen nöroprotektif etkisinin bulunduğunu, daha önce yapılmış birtakım çalışmalara paralel olarak göstermektedir. Çalışmamızda biyokimyasal olarak anlamlı değişiklikler saptansa da ilacın klinik kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim deneysel çalışmamızda, metoprolol spinal kord hasarında etkinliğini ortaya koymak için, klip kompresyon yöntemi uygulanan ratlarda, intraperitoneal yolla metoprolol verilmiş, doku MAD düzeylerine bakılarak denek grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda doku MAD düzeylerine bakıldığında iskemi , metoprolol ve kontrol grubu değerleri arasında anlamlı fark görüldü. Bu fark iskemi gruplarında yeterli iskemi yaptığımızı göstermektedir. Yine metoprolol grubu ile kontrol grubu arasında ki bu anlamlı fark da ilaç grubundaki deneklerde yeterli iskemi yapıldığını göstermiştir. Gruplar MAD değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapıldığında iskemi ve imetoprolol grubu arasında MAD değerlerinde anlamlı fark izlendi(p:0.0001) Biyokimyasal açıdan sonuç olarak, metoprolol'un spinal kord iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde, metoprolol'un uyguladığımız doz ve sürede yeterli etkinliğe sahip olduğu görülmüştür.

Patolojik çalışmalar sonrasında kontrol grubu ile iskemi ve metoprolol grupları arasındaki doku sonuçlarının ortalamaları karşılaştırıldığında yeterli iskemi sağlandığı gözlemlendi. Doku örneklerinin yapılan histopatolojik değerlendirmesinde, kontrol grubunda normal spinal kord yapısı ile uyumlu görünüm mevcut idi. Tüm gruplarda piknotik nükleus, nükleal kaybı, nöronal nekroz ve kromatin kümelenmesi ile karakterize iskemik hasra bulgusu elde edilmiş olup ve bu görünüm gruplar arasında belirgin farklılık ve üstünlük sağlamadı. Metoprolol uygulanan grupla iskemi grubuna göre nöronal nekrozda azalma vardı.

Metoprolol doku MAD seviyesinin artışı, biyokimyasal açıdan lipid peroksidasyonunu önlediği, doku iyileşmesine katkıda bulunduğu ve nöroprotektif etkisi olduğu, farklı araştırmacılar tarafından yapılmış deneysel çalışmaları destekleyecek şekilde, bu bulgular eşliğinde söylenebilir

5. SONUÇ

Spinal kord iskemi reperfüzyon yaralanması üzerine bir rat modelinde metoprololün ' un etkilerinin araştırılması adlı çalışmamızda; Abdominal Aort üzerine anevrizma klipi ile geçici kompresyon uygulanarak, spinal iskemi ve ardından reperfüzyon hasarı oluşturuldu.

Sınıflandırılan gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada, değişik derecelerde nörolojik hasar olduğu görüldü. Metoprolol grubunda 24 saatte Tarlov motor skalasında istatistiksel olarak kısmen anlamlı bir düzelme mevcuttu. Histopatolojik olarak iskemi grubuna göre nöronal nekroz açısından kısmen azalma mevcuttu. Sonuç olarak, metoprolol'un spinal kord iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde, metoprolol'un uyguladığımız doz ve sürede kesin olarak yeterli etkinliğe sahip olduğu söylenemez. Biyokimyasal olarak anlamlı sonuç çıkması ,patolojik açıdan yeterli veri elde edilememesi nedeniyle spinal travma sonrası iskemi-reperfüzyona etkinliği konusunda daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: s 101-s110.
2. Horner P.J, Gage F.H: Regenerating the damaged central nervous system. *Nature*, 407: 963-970, 2000
3. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G, Kimap M, Dursun H, KalkanA, Cengiz A, Yalınkılıç A, Unalan HI, Nas K, Orkun S, Tekeoğlu I. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord* 2000; 38:697-701.
4. Tator CH, FRCS, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: *J Neurosurg*, 75: 15-26, 1991
5. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27: 1504-1510, 2002.
6. Kayaalp O. Beta Adrenerjik Reseptor Blokerleri. *Tıbbi Farmakoloji* 1992;sayfa:475-489
7. *Jpn Circ J.* 1999 Sep;63(9):718-21. Metoprolol prevents ischemia-reperfusion injury by reducing lipid peroxidation. Kalaycioglu S(1), Sinci V, Imren Y, Oz E.
8. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27: 1504-1510, 2002.
9. Lifshutz J, Colohan A. A brief history of therapy for traumatic spinal cord injury. *Neurosurg Focus.* 2004 Jan 15;16(1):E5.
10. Anderberg L, Aldskogius H, Holtz A. Spinal cord injury scientific challenges for the unknown future. *Ups J Med Sci.* 2007;112(3):259–288.
11. Sonntag VKH: History of degenerative and traumatic disease of the spine. In a history of neurosurgery. Greenblat SH. American Association of neurological Surgeons, Washington; pp: 355–357.1997.
12. Ohry A, Ohry KK: Spinal cord injuries in the 19th century. Churchill Livingstone, Edinburg; pp:9–35. 1989.
13. Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Preliminary report. *JAMA* 57:877–880, 1911.

14. İplikçioglu C. Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, s:459–465, 1997.
15. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W. Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*. 2002 Jul 15;27(14):1504–1510
16. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli ve A.Fahir Özer, 2.baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 15–17
17. Netter FH: Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 130–147.
18. Netter FH: Beyin ve omurluğun anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 36–66.
19. Wagner FC, Dohrmann GJ, Bucy PC. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J Neurosurg* 1981;35: 272-276.
20. . Kaptanoğlu E, Tator CH. Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri. In: Zileli M, Özer F (eds): Omurilik ve omurga cerrahisi, 2. baskı. İzmir: META Basım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2002: 813-832.
21. Tator CH. Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996; 19: 206-214.
22. Gülmen V, Zileli M. Omurilik yaralanmasında farmakolojik tedavi. In: Zileli M, Özer F (eds): Omurilik ve omurga cerrahisi, 2. baskı. İzmir: META Basım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2002: 833-839.
23. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *JAMA* 1911;57:878-880.
24. Dohrmann GJ, Wagner FC, Bucy PC. The microvasculature in transitory traumatic paraplegia. An electron microscopic study in monkey. *J Neurosurg* 1971;35: 263-271.
25. Bullock R, Fujisawa H. The role of glutamate antagonist for the treatment of CNS injury. *J Neurotrauma* 1992; 9: 443-462.
26. Osterholm JL. The pathophysiological response to spinal cord injury. The current status of related research. *J Neurosurg* 1974; 40: 5 -33.
27. Young W. Blood flow metabolic and neurophysiologic mechanisms in spinal cord injury. In: Becker D, Pobliskok JT (eds): Central Nervous System Trauma Status Report. Bethesda: NIH, NINCDS, 1985; 463 - 473.

28. Osterholm JL, Mathews GJ. Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury: Part I. Relationship to hemorrhagic necrosis and postwounding neurological deficits. *J Neurosurg* 1972; 36: 386 -394.
29. Young W, Huang PP, Kume-Kick J. Cellular, ionic and biomolecular mechanisms of the injury process. In: Benzel EC, Tator CH (eds). *Contemporary management of spinal cord injury*. AANS 1995; 27- 42.
30. Puniak MA, Freeman GM, Agresta CA, et al. Comparison of a serotonin antagonist, opioid antagonist and TRH analog for the acute treatment of experimental spinal trauma. *J Neurotrauma* 1991; 8: 193 - 203.
31. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The relationships among the severity of spinal cord injury, motor and somatosensory evoked potentials and spinal cord blood flow. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 241-259.
32. . Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1989; 71: 403-416.
33. Wilberger JE: Pharmacological resuscitation for spinal cord injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds): *Neurotrauma*, New York: McGraw-Hill, 1996; 1219-1221.
34. Young W. The post injury response in trauma and ischemia. Secondary injury or protective mechanisms. *Cent Nerv Syst Trauma* 1991; 4: 27-51.
35. Faden AL, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 1988; 23: 623-626.
36. Guha A, Tator CH, Piper I: Effect of calcium channel blocker on post traumatic spinal cord blood flow. *J Neurosurg* 1987; 66: 423-430.
37. Dolan EJ, Tator CH. The effect of blood transfusion, dopamine, and gamma hydroxybutyrate on posttraumatic ischemia of the spinal cord. *J Neurosurg* 1982; 56: 350-358.
38. Dietrich WD, Chatzipanteli K, Vitarbo E, et al. The role of inflammatory processes in the pathophysiology and treatment of brain and spinal cord trauma. *Acta Neurochir Suppl.* 2004; 89: 69-74.
39. Anderson AJ. Mechanisms and pathways of inflammatory responses in CNS trauma: spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2002; 25: 70-79.
40. Schwartz G, Fehlings MG. Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole. *Prog Brain Res.* 2002;137:177-190.

41. Chatzipanteli K, Garcia R, Marcillo AE, et al. Temporal and segmental distribution of constitutive and inducible nitric oxide synthases after traumatic spinal cord injury: effect of aminoguanidine treatment. *J Neurotrauma*. 2002;19: 639-651.
42. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:17-23.
43. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
44. Whalley K, O'Neill P, Ferrereti P. Changes in response to spinal cord injury with development: vascularization, hemorrhage and apoptosis. *Neuroscience* 2006;137: 821-832.
45. Lu J, Ashwell KW, Waite P. Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*. 2000;15;25:1859- 1866.
46. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*. 2004;4:451-64.
47. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological
48. Tator CH. Spine-spinal cord relationship in spinal cord trauma. *Clin Neurosurg*.1991; 491: 479-494.
49. Uçankale M. SJA6017 Noroprotektif etkilerinin deneysel spinal kord travması modelinde incelenmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim Araştırma Hast. Nöroşirürji Kliniği, İstanbul 2004. 57 z
50. Colak A, Nurlu G, Acıkgöz B, Özcan OE, Aydın E. A new experimental model: For further investigation of secondary changes following spinal cord injury. *J Neurosurg Sci* 38.1994; 111-116.
51. Colak A, Nurlu G, Acıkgöz B, Özcan OE. Efficacy of high dose amino acid solution on spinal cord injury induced by focal Nd YAG Laser irradiation. *Acta Neurochir*.1995; 133: 73-79.
52. Tarlov IM. Spinal cord compression. Mechanism of paralysis and treatment. 1957;Springfield III, Charles C Thomas.
53. Rivlin AS, Tator CH. Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg* 49. 1978; 844-853.
54. Anderson DK, Means ED, Waters TR, Green ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* . 1982; 56: 106-113.
55. Popp AJ, Feustel P, Kimelberg HK in. Wilkins RH, Rengachary (ed). *Neurosurgery*. McGrawHill, 1996;pp 2623-2637.

56. Lee IT. Green BA. Advances in the management of acute spinal cord injury. *Orthop. Clin. N. Am.* 2002; 33: 311-315.
57. Hall ED. BraughlerJM. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and t.Xa++K+)- A Tl'ase activity. Dose-response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. *J Neurosing.* 1982; 51: 241-253-
58. Means ED. Anderson DK. Waters TR. Kalaf I. Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord. *J Neurosurg.* 1981; 55: 200-208.
59. BraughlerJM, Hall ED. "High-dose" methylprednisolone and CNS injury. *Letter. J Neurosurg.* 1986; 64: 985-986.
60. BraughlerJM. Hall ED. Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on (Na++K+)-ATPase, lipid peroxidation, and alpha motor neuron function. *J Neurosurg.* 1982; 56: 838-844.
61. Constantini S. Young W. The effects of methylprednisolone and the ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. *J Neurosurg.* 1994; 80: 91-111.
62. Kaptanoğlu E. Tutor HC. Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri. *Omurga ve Omurilik Cerrahisi.* İzmir. Cilt 1. 2. Baskı. Zileli-Özer. 2002: 813-832.
63. Bracken MB. ShepardMf Collins WE, etal. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *Comment. N Engl J Med.* 1990; 11-322: 1405-1411.
64. . Feuerstein G. Lux WE jr. Snyder E Ezra 1). Faden AT Hypotension produced by platelet-activating factor is reversed by thyrotropin-releasing hormone. *Circ Shock.* 1984; 13: 255-260.
65. Holaday jW. Tseng LE. Loh HH. Li CH. Thyrotropin releasing hormone antagonizes beta endorphin hypothermia and catalepsy. *Life Sci.* 1918; 22: 1531-1544.
66. Anderson DK. Means EI). Iron-induced lipid peroxidation in spinal cord: protection with mannitol and methylprednisolone. *J Free Radic Biol Med.* 1985; 1: 59-64.
67. Lemke M. Frei B. Ames B.X. Faden AI. Decreases in tissue levels of ubiquinol-9 and -10. ascorbate and alpha-tocopherol following spinal cord impact trauma in rats. *Neurosci Lett.* 1990; 108: 201-206.
68. Demopulos HB. Elamm ES. I'ietronigro. et al. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand* 1980; 492:91-119.

69. Lemons \R. Wagner EC jr. Respiratory complications after cervical spinal cord injury. Spine. 1994; 19: 2315-2320.
70. Bennett C. Urgent analogical management of the paraplegic quadriplegic patient. I rol Nurs. 200.5: 23: 436-431.
71. Zackin HJ. Management of decubitus ulcers in paraplegic patients. South Med J. 1918: 11: 514-516. DİRİM/Eylül-Ekim2004 15
72. Determination of Malonaldehyde Precursor in Tissues by Thiobarbituric Acid Test. Article *in* Analytical Biochemistry 86(1):271-8
73. BraughlerJM, Hall ED. "High-dose" methylprednisolone and CNS injury. Letter. J Neurosurg. 1986: 64: 985-986
74. Tator CH, FRCS, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: J Neurosurg.1991; 75: 15-26.
75. Kanko M, Hale M, Akbaş M.H, et al. Protective effects of clopidogrel on oxidant damage in a rat model of acute ischemia. Tohoku J.Exp Med. 2005;205:133-139.
76. Zileli M. Omurilik yaralanmasının farmakolojik tedavisi. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, Saray Medikal yayıncılık, İzmir. 2002; s: 833-840.
77. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. Rev Respir Dis. 1989; 140: 531-554.
78. Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T, et al. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the ratbrain. Brain Res. 1991; 554: 186-192.
79. Görgülü A, Kırış T, Ünal F, et al. Superoxide dismutase activity and the effects on NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. Res Exp Med. 2000; 199: 285-293.
80. Vural M, Arslantaş A, et al. NMDA receptor blockage with 2-amin0-5-phosphonovaleric acid improves oxidative stres after spinal cord trauma in rats. Spinal Cord 2010 Apr; 48(4): 285-9.
81. Omurilik Yaralanmas›nda RejenerasyonÇalışmaları ve Kök Hücre Uygulamaları Omurilik Yaralanmas›nda Rejenerasyon. Doç. Dr. Erkan KAPTANOĞLUAnkara Numune Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği Doç. Dr. Ayhan ATTAR Ankara Ü. Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Kliniği
82. Angaran DM, Schultz NJ, Tschida VH: Esmolol hydrochloride:An ultrashort-acting, beta-adrenergic blocking agent. ClinPharm 5:288-303,1986

- 83.** Aydın MA: Laminektomilerde esmolol infüzyonununintraoperatif ve postoperatif etkilerinin değerlendirilmesi.(Uzmanlık tezi), Adana: Çukurova Üniversitesi, 2010
- 84.** Smeets HJ, Camps J, Wit VM, et al.Influence of low dose allopurinol on ischemiareperfusion injury during abdominal aortic surgery. Eur.J. Vasc. Endovasc. Surg. 1995; 9: 162-169.
- 85.** Draper HH, Hadley M.Malondialdehyde determination as an index of lipid peroxydation methods. Enzymology. 1990; 186: 421-431.

